

LA TOUX ET LES ANTITUSSIFS

A propos de l'Expérimentation Clinique
d'un nouvel Antitussif

Le Diphenyl-1-N-Piperidino-2-Propane-1-OL

*Travail de la Clinique Pneumo-Phtisiologique
De la Faculté de Médecine de LYON
(Professeur Jacques BRUN)*

THÈSE

PRESENTÉE

À LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 NOVEMBRE 1961
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

TRAMIER Jacques

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 24 Septembre 1933, à PARIS VI^e (Seine)



IMPRIMERIE JANODY
23, Cours Docteur-Long
LYON

—
1961

LA TOUX ET LES ANTITUSSIFS
(A PROPOS DE L'EXPERIMENTATION CLINIQUE
D'UN NOUVEL ANTITUSSIF,
LE DIPHENYL-1-N-PIPERIDINO-2-PROPANE-1-OL)

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J. LEPINE : Doyen Honoraire ; M. H. HERMANN : Doyen, Correspondant de l'Institut
M. M. LEVRAT, Assesseur L. REVOL, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN,
GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY

PROFESSEURS

Physiologie	MM HERMANN
Clinique urologique	CIBERT
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyrouth)
Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène mentale	DECHAUME
Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire	RÔCHET
Chimie Organique et Toxicologie	CHAMBON
Clinique Chirurgicale B	WERTHEIMER
Clinique Médicale B	PAUPERT-RAVAU
Clinique et Prophylaxie Cardio-Vasculaires	FROMENT
Clinique Médicale C	CROIZAT
Chimie biologique et médicale	ENSELME
Clinique Chirurgicale A	MALLET-GUY
Clinique de Chirurgie Orthopédique et de Chirurgie Infantile	GUILLEMINE
Pharmacie Galénique et Matière Médicale	REVOL
Clinique Gynécologique	POLLOSSON
Clinique Obstétricale	PIGEAUD
Médecine du Travail	BOURRET
Clinique Médicale A	LEVRAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale	SOHIER
Clinique Stomatologique	DUCLOS
Clinique Médicale infantile et Hygiène du premier âge	BERNHEIM
Biologie médicale et Pharmacodynamie	JOURDAN
Botanique et Cryptogamie	NETIEN
Clinique Chirurgicale C	BERTRAND
Chimie Analytique Pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie chimique et Pharmacologie	DREVEN
Parasitologie et Pathologie Exotique	ROCHE
Médecine Légale et Déntologie	COUDERT
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie et d'Audio-Phonologie	MOUNIER-KUHN
Clinique Ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie	THIERS
Clinique de Pneumo-Phtisiologie	BRUN
Clinique Traumatologique des Membres	CREYSEL Jean
Cancérologie	DARGENT
Anatomie Pathologique	GUICHARD
Pathologie Générale et Expérimentale	GIRARD Paul
Anatomie	LATARJET
Pathologie Chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	GIRARD Marcel
Pathologie Médicale	Vachon
Physio-Pathologie des Voies respiratoires	GALY
Histologie et embryologie	KEHL
Radiologie	PAPILLON
Clinique des Maladies Infectieuses	JEUNE
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale	GONIN
Bactériologie	MONNET

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la Médecine	MM. BERGER
Technologie Pharmaceutique	DORCHE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON	Physiologie	CHATONNET
Parasitologie	ROMAN	Pharmacie chimique et	
Bactériologie	BERTOYE	Pharmacologie	CIER André
Physiologie	CIER J.-François	Chimie organique et	
		Toxicologie	PERROT

MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

Médecine	MM	Anatomie pathologique	TOMMASI Michel
Anatomie patholog.	FEROLDI Jacques	Hygiène	RIFFAT Georges
Chimie biol. et méd.	CREYSEL Roger	Pathologie expérim.	JOUVET Michel
Anatomie	DUROUX Emile	Hématologie	FAVRE-GILLY Jean
Thérapeutique	BRETTE René	Pharmacie	MM
Histologie	DUMONT Louis	Bot. et cryptogamie	ODDOUX Lucien
Hygiène	THIVOLET Jean	Chimie analytique	MALLEIN René
Parasitologie	GARIN Jean-Paul	Chimie biologique	GRAS Jean
Physique	MORET Robert	Physique	PEYRIN Jean-Oliv
Anatomie	BOUCHET Alain		

AGREGES EN EXERCICE

Obstétrique	MATHIEU Jacques	Chirurgie générale	SAUBIER Eugène
Orthopédie	MARION Joseph	Dermatologie	COLOMB Daniel
Médecine générale	GUINET Paul	Médecine légale	COLIN Marcel
Médecine générale	PONT Maurice	Médecine du travail	TOLOT François
Médecine générale	VIGNON Georges	Neuro-psychiatrie	GUYOTAT Jean
Médecine générale	REVOL Louis	Neuro-psychiatrie	SCHOTT Bernard
Médecine générale	PLAUCHU Marcel	Obstétrique	DUMONT Martial
Médecine générale	TRAAGER Jules	Ophtalmologie	BONAMOUR Georges
Chirurgie générale	MARION Pierre	Urologie	DURAND Louis
Chirurgie générale	MICHAUD Pierre	Médecine générale	GARDE Alexandre
Chirurgie générale	JAUBERT DE	Médecine générale	PERRIN André
	BEAUJEU Michel	Médecine générale	LARBRE François
Chirurgie générale	SAUTOT Jean	Médecine générale	MORNEX René
Chirurgie générale	GUILLEMIN Georges	Médecine générale	NORMAND Jean
Obstétrique	BURTHIAULT René	Chirurgie générale	MARET Gilbert
Oto-Rhino-Laryngologie	GIGNOUX Marcél	Chirurgie générale	DESCOTES Jacques
Pédiatrie	FRANCOIS René	Electro-radiologie	CHASSARD Jean-Louis
Stomatologie	FREIDEL Charles	Neuro-chirurgie	ALLEGRE Georges
Médecine générale	DEVIC Michel	Ophtalmologie	HUGONNIER René
Médecine générale	DESPIERRES Charles	Orthopédie	FAYSSÉ Robert
Chirurgie générale	DE MOURGUES Georges	Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD Jean
Chirurgie générale	FRANCILLON Jacques	Pneumo-ptisiologie	KALB Jean-Claude

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. Pr. BRUN, Pr. BERTOYE, Pr. agrégé PLAUCHU, Pr. agrégé KALB

LA TOUX ET LES ANTITUSSIFS

A propos de l'Expérimentation Clinique
d'un nouvel Antitussif

Le Diphenyl-1-N-Piperidino-2-Propane-1-OL

*Travail de la Clinique Pneumo-Phlésiologique
De la Faculté de Médecine de LYON
(Professeur Jacques BRUN)*

THÈSE

PRESENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 NOVEMBRE 1961
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

TRAMIER Jacques

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 24 Septembre 1933, à PARIS VI^e (Seine)



IMPRIMERIE JANODY
23, Cours Docteur-Long
LYON

1961



A MA FEMME

A MA FILLE

Elles sont la raison de mon travail.

A MES PARENTS

En modeste témoignage de mon affection et de ma profonde reconnaissance, pour tous les sacrifices que leur a imposé mon éducation.

A MA MARRAINE

A MON FRERE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jacques BRUN

Professeur de clinique pneumo-phthisiologique

Il nous a fait le très grand honneur de nous confier cette étude, que ses travaux sur l'insuffisance respiratoire et la fonction diaphragmatique nous a permis d'orienter dans un sens nouveau qui, selon son exemple ne méconnaît jamais le profond enseignement de la médecine clinique. Nous souhaitons avoir été à la hauteur de notre tâche, et le prions de croire en notre reconnaissance et en notre déferente admiration.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur A. BERTOYE

*Professeur de Bactériologie
Directeur de l'Institut Pasteur de Lyon*

Nous le remercions de l'aimable accueil qu'il a su nous réserver et de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de nous juger.

Monsieur le Professeur Agrégé M. PLAUCHU

Médecin des Hôpitaux

Nous lui exprimons toute notre reconnaissance, pour avoir bien voulu nous juger, nous souhaitons ne pas avoir déçu l'intérêt que son expérience clinique lui fait porter à toute chose médicale.

Monsieur le Professeur Agrégé J.-C. KALB

Médecin des Hôpitaux

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour avoir accepté d'appliquer sa grande connaissance de la pneumologie à juger notre thèse.

A Monsieur le Docteur H. POZZETTO

Chef de Clinique

Il nous a guidé dans notre travail et
ses conseils nous ont été précieux. Nous
l'assurons de notre profonde reconnais-
sance.

A Monsieur le Médecin-Général BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

*Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A Monsieur le Médecin-Colonel CAMELIN

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

*Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

A Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel H. BOUCHER

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

*Chef de Service de Pneumo-Phtisiologie
de l'Hôpital Militaire Desgenettes*

A Monsieur le Médecin-Commandant J. ROUMAGOUX

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

A Monsieur le Médecin-Commandant J. SOUQUET

Assistant des Hôpitaux Militaires

Nous les remercions de nous avoir
accueilli avec bienveillance et de nous
avoir aidé dans l'élaboration de ce
travail.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

Et plus particulièrement :

A Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel FAVIER

*Spécialiste des Hôpitaux Militaires
Chef du Service de Neuro-Psychiatrie de l'Hôpital Desgenettes*

Nous avons eu l'honneur d'être son interne. Nous avons pu ainsi apprécier l'étendue de ses connaissances et ses hautes qualités morales et professionnelles. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Médecin-Commandant JARRET

Assistant des Hôpitaux Militaires

Il a été pour nous un exemple d'érudition et de grande culture. Nous le remercions vivement de nous avoir appris avec tant d'indulgence et de sympathie les premiers éléments de la neuro-psychiatrie.

A Messieurs les Médecins-Capitaines

DUPRE, FORT, GIROUD, SABOURIN

Assistants des Hôpitaux Militaires

Nous remercions

LES LABORATOIRES SOMEDIA

de la participation qu'ils ont prise
à la réalisation de ce travail

Nous remercions
également pour leur aide

LE PHARMACIEN-CAPITAINE NOFFRE

LE DOCTEUR P. BERTHOU

LES MEDECINS-ASPIRANTS ROQUES ET SO-SATTA

INTRODUCTION - HISTORIQUE

Déjà Hippocrate dans son traité « De Morbis Popularibus » insistait sur l'importance de la toux, tant comme manifestation pathologique, que comme signe d'affections variées. Mais les médications curatives de celle-ci, furent longtemps utilisées de façon désordonnée et sans grande conviction, si l'on en croit cette affirmation de Thomas Sydenham : « Quant aux remèdes pectoraux, ils font à la vérité, plaisir aux malades, je suis, du moins, sûr de l'inutilité des pectoraux ».

C'est au XVIII^e siècle, que le premier, J.-B. Chomel, tente un démembrement fondamental de ces médications. Il distingue les plantes béchiques, celles qui apaisent la toux, en particulier la toux d'irritation, des autres qui s'adressent à la gêne respiratoire. (Asthme par exemple).

C'est seulement depuis le début de ce siècle, que l'on s'est penché avec intérêt et méthode sur les problèmes posés par la toux. Ainsi, ce symptôme si banal de tant d'affections, fait-il l'objet de nombreuses publications, tant en France qu'à l'étranger, Ameuille, Bucher, Chevalier-Jackson, Larsell et Burgett, Shott, cherchent à préciser les mécanismes et la valeur de la toux.

Des travaux suivis, parmi lesquels il faut remarquer ceux de Gordonoff, de Domenjoz, de Boyd, de Banyai, ainsi qu'en France, ceux de Boissier et de Paley, ont permis d'éclaircir le domaine obscur des antitussifs.

Leur importance et les progrès réalisés à leur sujet ont été soulignés par les rapports présentés au 6^e congrès international de thérapeutique de Strasbourg les 2 et 3 octobre 1959.

Ainsi s'ouvrent de nouvelles perspectives dans un domaine qui s'élargit sans cesse. Des acquisitions récentes ont ajouté des armes à l'ancien arsenal thérapeutique, Grindelia, Drosera, Lobélie, Aconit, Bromoforme, Formiate d'éthyl pour ne citer que les principaux, opiacés surtout, dont l'activité, discutée par certains, mais indéniable, ne va pas sans danger pour la fonction respiratoire.

La toux, certes, est souvent gênante pour le malade qui demande qu'on le calme. Mais elle est aussi souvent indispensable, et si Gordonoff a pu dire : « Respirer, c'est expectorer », on peut dire, qu'expectorer c'est tousser. Déjà, Chevalier-Jackson avait souligné ce rôle capital : « La toux est la première manifestation neuro-végétative, salvatrice du nouveau-né à la naissance.

Cette importance de la toux n'a pas échappé aux cliniciens, et l'étude de l'insuffisance respiratoire chronique, comme celle de ses complications aiguës, n'a fait qu'en renforcer la conscience ; Monsieur le Professeur J. Brun a pu y insister à propos du syndrome de bronchoplégie œdémateuse, en soulignant « les conséquences funestes » de certaines médications « inhibant une toux et une expectoration salvatrices et déprimant les centres nerveux ».

C'est là une notion capitale pour apprécier la valeur d'une nouvelle médication de la toux.

La connaissance relativement récente de l'action antitussive de certains dérivés du groupe des phényl-amino-propane doit beaucoup à l'école allemande et particulièrement à Bockmuhl et Ehrhardt en ce qui concerne la pharmacochimie, à Shauman, Domenjoz, Linder et Stein en ce qui concerne l'étude pharmacodynamique.

C'est au Professeur J. Brun que nous devons aujourd'hui de tenter l'étude clinique d'un des agents isolés de ce groupe, le **DIPHENYL-1-N-PIPERIDINO-2-PROPANE-1-OL**.

Il nous a paru intéressant, à cette occasion, de faire le point de façon schématique des notions acquises en ce qui concerne la toux, ses mécanismes, son rôle et ses rapports avec la broncho-sécrétion et la broncho-motricité, connaissances qui permettent de mieux apprécier l'action des antitussifs.

Ainsi pourrions-nous placer dans le cadre général des médications de la toux, la nouvelle venue, qui nous intéresse, et fait l'objet de ce travail.

L'étude de ses propriétés pharmacologiques nous facilitera l'analyse des résultats cliniques que nous avons pu obtenir par l'étude systématique de 60 cas.

Ainsi, pourrions-nous définir les indications de ce nouvel antitussif, les résultats que l'on peut en attendre, et la place que l'on peut lui donner dans l'ensemble des médications de la toux.

PREMIERE PARTIE

ETUDE PHYSIOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA TOUX

Pour comprendre le mode d'action des antitussifs et juger de leurs indications respectives, il ne semble pas inutile de rappeler brièvement quelques notions concernant la physiologie et la physiopathologie de la toux.

En effet, celle-ci constitue tout à la fois, un mécanisme d'épuration bronchique normal et une manifestation pathologique d'affections variées dans la genèse de laquelle peuvent intervenir des phénomènes particuliers, n'entrant pas en jeu physiologiquement.

Ainsi, envisagerons-nous successivement :

La toux en tant que phénomène physiologique.

La toux en tant que manifestation pathologique.

A) LA TOUX, PHENOMENE PHYSIOLOGIQUE

C'est elle qui permet la meilleure analyse des faits.

1° DÉFINITION.

La toux est une expiration modifiée, qui par sa brutalité et sa rapidité, permet de chasser vers le milieu extérieur, le contenu de l'arbre trachéobronchique.

2° MÉCANISME INTRINSÈQUE.

La toux se déroule en trois temps successifs :

1° *Une inspiration.* — Il s'agit d'une inspiration brève. Les bronchioles terminales et les canaux alvéolaires se dilatent, l'air pénètre dans l'alvéole.

2° *Une expiration à glotte fermée.* — Dès le début de l'expiration, lors de la toux, la glotte se ferme. Les sphincters alvéolaires restent ouverts tout d'abord. La contraction musculaire s'intensifie, augmente la pression de l'air intra-bronchique et intra-alvéolaire. Les sphincters alvéolaires se ferment, ce qui évite, d'une part une hyperpression trop violente dans les alvéoles, d'autre part le réflexe des sécrétions.

3° *Une expiration à glotte ouverte.* — Dans un dernier temps, la glotte s'ouvre brusquement, l'air comprimé est alors chassé très rapidement, entraînant avec lui le contenu de l'arbre trachéobronchique.

Il y a synergie dans le jeu de la broncho-motricité, de la musculature lisse, des cils vibratiles et des muscles inspireurs et expirateurs, comme l'ont souligné Gordonoff et Domenjoz.

En effet, les sphincters bronchiolaires, le tapis ciliaire, là où il recouvre la muqueuse, la musculature bronchique, viennent associer leurs effets à celui du brutal courant d'air déclenché par la secousse de toux.

Il suffit de se pencher sur quelques chiffres mesurés pour avoir une idée de la puissance de celui-ci.

Ainsi la vitesse du souffle expiratoire provoqué par la toux apparaît considérable. D'après Rohrer et Geigel, elle atteint 100 m. seconde et même davantage. Si on la compare à l'échelle des vitesses du vent de Beaufort qui s'établit ainsi :

fort coup de vent 10 à 22 m/s

vent de tempête 11 à 26 m/s

vent d'ouragan 30 à 38 m/s

on constate que la toux détermine un courant gazeux dont la vitesse dépasse de beaucoup celle d'un vent d'ouragan. Cela donne une idée précise de la puissance qu'elle développe.

Cette puissance se traduit par une augmentation de la pression intrathoracique qui atteint initialement une valeur de 15 à 16 cm. de mercure.

Cette hyperpression entraîne des modifications complexes de l'hémodynamique comparables en plus intense à celles que détermine la manœuvre de Valsalva. Elles se traduisent au maximum par la syncope : ictus laryngé des bronchiques ou cough syncope. L'effort musculaire est très coordonné et si intense qu'il entraîne quelquefois, en dehors des cas pathologiques, des fractures de côtes.

3° MISE EN JEU DE LA TOUX.

Le plus souvent la toux constitue un acte réflexe, dont la mise en jeu dépend d'un circuit qui comporte comme pour tous réflexes élémentaires :

- 1) des zones réflexogènes ;
- 2) des voies centripètes ;
- 3) des centres ;
- 4) des voies centrifuges ;
- 5) des effecteurs.

Nous les étudierons successivement.

1° Les zones réflexogènes :

Elles sont, selon les auteurs, ou très étendues, ou très restreintes, de toute façon assez variables.

Ameuille cite le cas d'une femme qui présentait une toux opiniâtre depuis plusieurs années. Chez elle, le chatouillement d'une zone précise du pharynx, déclenche le réflexe tussigène. Sa cautérisation entraîne l'extinction définitive de la toux.

De même, au cours des bronchoscopies, le badigeonnage à l'adrénaline de certaines zones variables du larynx et de la trachée, zones d'aspect sécrétant, œdématisées ou inflammatoires, entraîne un effet suspensif de la toux.

De tels faits pourraient conduire à penser que les zones réflexogènes sont éminemment variables et imprécises. Toutefois si l'on tient compte de l'existence habituelle de variations individuelles dans leur étendue et leur prépondérance respectives, on peut admettre la généralité de certaines zones réflexogènes.

Vulpian avait déjà signalé l'importance de l'éperon trachéal et des éperons bronchiques des orifices lobaires, ce qu'a confirmé la pratique de l'endoscopie. A côté de ces zones, on peut classiquement décrire :

Dans le domaine de l'appareil respiratoire :

Une zone supra-glottique, comprenant les fosses nasales et le pharynx, la région amygdalienne jouant un rôle prépondérant.

Une zone sous-glottique avec le larynx, et particulièrement la zone interarythénoïdienne, citée par de nombreux auteurs, comme la plus sensible ; *la trachée* ; *l'arbre bronchique* dont la sensibilité diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la bronche souche, le parenchyme pulmonaire étant lui-même insensible ; *la plèvre*, enfin.

Dans les régions en marge de l'appareil respiratoire, il faut citer, le médiastin et les organes qui le traversent : cœur, aorte, œsophage, qui sont des zones réflexogènes surtout génératrices de toux pathologiques.

Le diaphragme intervient moins par lui-même que par la plèvre qui le double et les terminaisons sensibles du phrénique.

Enfin les organes sous-diaphragmatiques : foie, vésicule biliaire, estomac, rate, qui peuvent être à l'origine d'irritation du centre phrénique.

Pour être complet, nous citerons quelques organes à distance, l'intestin, le rein, l'utérus, le conduit auditif externe, dont l'excitation peut être à l'origine du réflexe tussigène.

Ameuille a souligné le fait que l'importance respective des zones réflexogènes varie avec l'âge. Chez le nouveau-né, c'est la muqueuse nasale qui est le plus souvent à l'origine de la toux. Chez le nourrisson, c'est la région sous-glottique qui est surtout sensible, alors que chez l'adulte, ce sont les zones pharyngées et laryngées. (Ameuille et Kudelski).

Quelles que soient les zones réflexogènes, leur sensibilité diminue avec l'âge.

Elle varie également d'un individu à l'autre, aussi bien du point de vue physiologique, comme le montre la bronchoscopie, que du point de vue pathologique. En effet, et c'est là un point important, les remaniements pathologiques font apparaître de nouveaux foyers d'incitation tussigènes.

Au niveau des zones réflexogènes, se trouvent des récepteurs. Il n'est pas démontré qu'ils soient spécifiques. Au point de vue histologique Elftman, Larsell et Dow, Laschkov et Sunderplassman ont décrit une série d'organes récepteurs différents, localisés dans l'arbre trachéobronchique. Physiologiquement Widdicombe admet qu'il existe deux types de récepteur, les uns sensibles à la pression et à la distension des voies respiratoires, les autres plus spécifiques, répondant à des incitations tactiles très discrètes. Il s'agirait là des terminaisons nerveuses intraépithéliales et subépithéliales de Larsell et Elftman. Enfin Widdicombe admet l'existence de récepteurs intermédiaires sensibles uniquement aux stimuli chimiques.

Normalement, la toux peut être déclenchée par les changements de position, le lever entre autre, l'effort musculaire, la dyspnée faisant suite à l'exercice violent, l'inspiration et l'expiration profonde, la marche, la course, la défécation, l'effort vocal. En somme toute activité tendant à augmenter la pression dans les voies aériennes et à les distendre.

Elle est également produite par les variations de température, d'humidité et de composition de l'air ambiant, en particulier par la présence de gaz irritants ou de corps étrangers. Cette toux physiologique répond à des stimuli que l'on peut résumer à trois types d'excitation : *mécanique* (mouvements de masse de l'expectoration et variation de pression de l'air dans l'arbre aérien), *chimique* et *irritatif* (lié à la sensibilité de la muqueuse). Un même facteur déclenchant procède souvent de ces trois types, comme c'est le cas pour certains corps étrangers.

2° *Les voies centripètes.*

Second maillon de l'arc réflexe qui assure physiologiquement la toux, les voies centripètes sont multiples.

Les nerfs trijumeau et glosso-pharyngien assurent la sensibilité d'une partie importante des voies aériennes supérieures : celle de la muqueuse nasale en ce qui concerne le premier, celle de la base de la langue et d'une partie du pharynx, en ce qui concerne le second.

Mais le pneumogastrique joue à coup sûr le rôle prépondérant, en véhiculant la sensibilité de la majeure partie de l'arbre aérien par ses rameaux pharyngés, laryngés, trachéaux et enfin bronchiques et bronchiolaires, mêlés aux plexus péribronchiques.

C'est par les fibres qu'il mêle à ces mêmes plexus qu'interviendrait le sympathique, comme voie afférente du réflexe tussigène. Selon Banister, Craigie, Crohmer et Widdicombe, il jouerait même de ce fait, un rôle important dans le déterminisme de la toux.

Enfin les intercostaux et les fibres afférentes des nerfs phréniques, en véhiculant la sensibilité pleurale, assument eux aussi un rôle qui n'est pas à négliger.

3° *Les centres :*

L'étude du mécanisme intime de la toux nous ayant montré qu'elle consistait seulement en un cycle respiratoire modifié, on pourrait penser que seuls interviennent pour la déterminer, les centres assurant la commande respiratoire et que, centres respiratoires et centres de la toux ne font qu'un.

En fait, il n'en est rien, de nombreuses données expérimentales tendent à le prouver.

Des expériences déjà anciennes de stimulation électrique centrale, par la méthode stéréotaxique ont mis en évidence un centre de la toux dans la région du noyau ambigu.

Borison au cours d'expérience analogue de stimulation électrique déclenche régulièrement des accès de toux caractérisée, par excitation du faisceau solitaire.

La pharmacodynamie permet de confirmer l'existence du centre de la toux, d'affirmer qu'il est différent des centres respiratoires. Certains antitussifs d'action centrale, dont le D.P.P.P. (diphényl-1-N-piperidino-2-propane-1-ol), agissent électivement sur le centre de la toux en le déprimant et en élevant son seuil d'excitabilité, sans entraîner aucune modification respiratoire, et en particulier de l'excitabilité et du jeu des centres respiratoires.

D'autre part Eichler et Smiatek ont montré que l'on peut, par le cardiazol, supprimer la dépression respiratoire induite par le dicodid, sans modifier l'action antitussive.

Ainsi, le centre principal de la toux se situe au niveau du bulbe rachidien, en pleine formation réticulée. Il est entouré, en avant par le noyau ambigu, en arrière par le faisceau solitaire et le noyau sensitif dorsal du vague. Il est en connection, d'une part avec les voies afférentes, issues des zones réflexogènes, et d'autre part, avec les voies efférentes, faisceau pyramidal, pneumogastrique et fibres sympathiques et parasympathiques gagnant l'arbre trachéobronchique.

Il existe un second centre de la toux, situé au-dessus du centre respiratoire, de part et d'autre de la ligne médiane, au voisinage de l'aile grise.

Mais, centres respiratoires et centres de la toux, bien que différents, restent proches et en étroite relation. L'intoxication de l'un entraîne bien souvent l'intoxication de l'autre. Ainsi en est-il par exemple de l'imprégnation par la codéine, qui peut aller jusqu'à produire un rythme respiratoire de Cheynes-Stockes.

C'est là une notion capitale en ce qui concerne les antitussifs agissant sur l'arc réflexe au niveau du centre, car leur utilisation, particulièrement chez les emphysémateux, risque par dépression induite sur les centres respiratoires, de faire basculer les malades dans la défaillance respiratoire aiguë gravissime, ceci dans le simple dessein de calmer une toux gênante.

Les centres de la toux sont également reliés aux centres corticaux et sous-corticaux, expliquant le mécanisme de la toux volontaire en particulier, mais aussi celui de la toux psychogène.

La toux psychogène

L'influence du psychisme sur la toux, avec participation plus ou moins grande, de la conscience, est incontestable.

La volonté peut créer la toux, comme c'est le cas pour le simulateur, à vrai dire facilement démasqué. Chez l'enfant, on connaît les toux coqueluchoïdes d'imitation. Pour Czerny, dans une coqueluche vraie, la moitié des quintes de toux, au moins, serait de nature psychogène. Chez les psychosomatiques, la toux est la première manifestation respiratoire. Quelle est sa signification ? Elle est proche du vomissement ; elle exprime le désir de rejeter, d'expulser tout ce qui est dangereux ou étranger. Elle peut être chargée d'affects : colère, reproches, appels. Elle peut être encore une décharge apaisante à une tension permanente (Fenichel).

C'est quelquefois un symptôme de conversion hystérique (Wilson, Fenichel) ou bien, le résultat physiologique d'un comportement névrotique. (Sujet qui se « râcle » la gorge).

Elle a toujours un point de départ organique, ou, au moins, une fragilité locale bronchopulmonaire existe-t-elle en règle.

Ainsi, la toux du tuberculeux pulmonaire, résulte de l'irritation, soit de ses voies aériennes, soit de sa plèvre ; elle est parfois entretenue, les lésions irritatives ayant cédé, par un mécanisme d'origine psychique où intervient le désir latent d'expulser, de se libérer des bacilles ennemis. Il peut chercher également encore à apitoyer, à attirer l'attention, à se faire pensionner.

La toux inexpliquée de la femme enceinte, peut être interprétée, dans certains cas, comme un rejet de la grossesse.

De toute façon, la toux peut être modifiée et dirigée, ce qui a permis dans certains sanatoria de procéder à l'éducation de la toux : le malade ne tousse plus qu'à bon escient, c'est-à-dire pour ramener et obtenir l'expectoration. Il en est de même lors de la rééducation des insuffisants respiratoires, chez lesquels existe un important encombrement bronchique.

4° *Les voies centrifuges.*

Elles ferment l'arc réflexe entre les centres et les effecteurs et peuvent se diviser en deux types.

En effet les centres de la toux sont en connection, d'une part avec les fibres cérébro-spinales du faisceau pyramidal et particulièrement avec le phrénique, et avec les fibres motrices du trijumeau, du facial, du grand hypoglosse et du nerf accessoire de Willis, commandant le déroulement harmonieux et synergique, à tous les étages des voies aériennes, des phénomènes musculaires complexes qui concourent à la secousse de toux, d'autre part avec les fibres sympathiques et parasympathiques, surtout le pneumogastrique, jouant le rôle le plus important, intervenant sur la broncho-motricité et la broncho-sécrétion.

La rupture de l'arc réflexe au niveau de ce maillon est d'usage pratique délicat, pour faire céder une toux pathologique, car elle risque d'introduire des perturbations importantes dans la commande respiratoire.

5° *Les effecteurs :*

Ils sont essentiellement constitués par :

La musculature complexe représentée par les muscles inspireurs, comme par les muscles expirateurs principaux et accessoires, mis en jeu par la respiration forcée.

La musculature bronchique et bronchiolaire assurant la broncho-motricité.

De l'intégrité de ces effecteurs dépend l'efficacité de la toux.

La toux locale

Il faut pour terminer dire un mot de la toux locale.

Miller a constaté, lors d'interventions chirurgicales, que l'irritation d'une bronche et plus précisément de sa muqueuse, était suivie d'un rétrécissement de son calibre, soit à l'échelon segmentaire, soit même à l'échelon lobaire.

Ces manifestations correspondent pour certains à l'équivalent localisé de la toux. C'est à Di Rienzo que l'on doit sa dénomination de « toux locale » opposable à la toux générale, mettant en jeu le circuit réflexe complet. La toux locale est sans doute due à un réflexe court, mis en jeu par l'extrême sensibilité bronchique que Sauerbruch a justement comparé à celle du mimosa.

Il est connu, mais trop souvent négligé. Aussi n'est-il pas inutile de le rappeler à propos d'une étude sur les antitussiques, qui ne doivent pas lutter contre la toux qui est une sauvegarde de la fonction respiratoire, celle que Ameuille désignait comme « finaliste », en l'opposant à la toux d'irritation, « non finaliste », aux conséquences néfastes.

Rôle de la toux

a) *Evacuation des sécrétions bronchiques :*

Le rôle physiologique principal de la toux est d'assurer l'expectoration. C'est en effet un des agents les plus puissants de l'excrétion bronchique. Effectivement l'épithélium ciliaire de l'arbre aérien est fragile, il se fatigue et se paralyse très vite, et ne suffit pas à assurer un drainage suffisant de l'arbre aérien. La toux permet alors de lutter contre l'encombrement bronchique, en particulier de celui des segments inférieurs, dont la pesanteur fait le dépotoir du poumon. Ce rôle explique la nécessité vitale dans certains cas, de rejeter l'usage d'antitussiques, qui en épaississant les sécrétions, ou en perturbant la motricité bronchique, viennent limiter ou anéantir l'action d'une toux qu'ils dépriment.

b) *Evacuation des corps étrangers :*

La pénétration dans l'arbre bronchique de poussières, de fumée, de liquides, de corps étrangers plus ou moins volumineux et divers, déclenche la toux, dont le rôle est alors d'assurer l'expulsion hors des voies aériennes de ces corps étrangers. C'est là un rôle important, mais relativement exceptionnel.

c) Rôle néfaste de la toux :

Mais il ne faut cependant pas perdre de vue que la toux n'est pas toujours un mécanisme de défense.

Ainsi, lors de l'inhalation de vapeurs toxiques, le bon réflexe est l'apnée, avec blocage de la respiration et broncho-constriction, tandis que chaque accès de toux fait pénétrer davantage de toxique dans les voies aériennes, créant un cercle vicieux.

Dans nombre de cas pathologiques, la toux a un rôle néfaste, soit du fait de l'absence de sécrétion à éliminer (toux spasmodiques, toux de certaines pneumopathies virales), soit du fait qu'elle aggrave le mauvais état local ou général du malade (toux de pneumothorax, des collapsothérapies extra-pleurales, des plaies de poitrine) .

Toutes les toux sont susceptibles par leur fréquence et par leur intensité, surtout lorsqu'elles ne sont pas efficaces, d'entraîner une fatigue considérable, une baisse importante de l'état général, voire un déficit respiratoire et même une insuffisance ventriculaire droite.

Cependant, il ne faut pas oublier, comme le soulignait Modell, qu'il meurt plus de malades du fait qu'ils ne peuvent pas tousser avec suffisamment de force, plutôt que du fait de la toux elle-même. D'où l'importance des coordinations motrices, de la valeur des mécanismes expiratoires et particulièrement du libre jeu du diaphragme, comme l'a fait remarquer à maintes reprises le professeur J. Brun.

Ce rôle néfaste de la toux nous amène à considérer la toux pathologique, qui est la raison d'être des antitussiques.

B) LA TOUX PATHOLOGIQUE

Elle procède des mêmes mécanismes que la toux physiologique, dont elle n'est parfois qu'une exacerbation plus ou moins accusée.

Mais, et c'est là une notion à ne pas perdre de vue, notion qui rejoint la classification d'Ameuille que nous rappelions précédemment, en toux finaliste et toux non finaliste, il est des toux à respecter et d'autres à calmer. Ainsi lorsqu'un encombrement bronchique est à leur origine, il convient plus de les assister et de les guider que de les déprimer, tandis qu'au contraire, on les supprimera avec bénéfice, lorsqu'une irritation bronchique ou pleurale les détermine,

Est-ce à dire cependant qu'il faille laisser certains malades s'exténuer en des quintes de toux, souvent peu efficaces et gênant

la fonction respiratoire ? Certes non ! Mais alors, il faut savoir choisir l'antitussique que ses propriétés ne rendent dangereux, ni par une action dépressive respiratoire, ni par une action bronchique motrice ou sécrétoire risquant de faciliter ou d'augmenter l'obstruction des conduits aériens.

Tout dépend alors de l'étiologie de la toux, qui doit guider l'indication de la thérapeutique à lui appliquer, en sachant que les médications antitussives ne sont pas interchangeables sans discernement et qu'on peut dans certains cas n'en attendre aucun bénéfice, si même on ne risque pas d'en tirer préjudice.

Car la toux reste un symptôme fonctionnel extrêmement fréquent qui gêne et inquiète le malade, réclamant à bon droit qu'on l'apaise, mais qui peut être le reflet d'affections extrêmement variées, tant respiratoires, qu'extra-respiratoires.

Aussi n'est-il pas vain, sans vouloir être exhaustif, de faire une brève revue des différentes affections où la toux peut être, sinon le symptôme majeur, du moins un élément important du tableau clinique.

Au cours des atteintes de l'appareil respiratoire :

On peut opposer *les toux à calmer* : toux d'irritation, sans substratum anatomique notable (comme celle du tabagisme ; ou mieux, celles dites psychogènes), les toux satellites d'une bronchopneumopathie virale ou bactérienne non suppurée, toux des trachéobronchites spasmodiques isolées ou survenant chez l'asthmatique, toux, parfois bitonales, des cancers bronchiques, toux quinteuses spasmodiques de la coqueluche ou des perforations ganglionnaires et *les toux à respecter* au moins dans une certaine mesure ! Toux matinales et productives des dilatations bronchiques, des lésions tuberculeuses ouvertes du parenchyme pulmonaire, des abcès du poumon, ou des kystes infectés, toux bronchitiques chroniques surtout et des emphysémateux.

Mais il faut savoir que les atteintes pleuro-pulmonaires l'ont apparaître de nouvelles zones réflexogènes ou en révèlent qui sont physiologiquement en sommeil. Ainsi en est-il des toux d'origine pleurale en cours des pleurésies, des pneumothorax spontanés ou artificiels, des traumatismes ou des interventions chirurgicales thoraciques, ce sont là des toux aux conséquences particulièrement gênantes ou défavorables, qu'il faut calmer.

Enfin, au cours d'affections extra-respiratoires, des zones réflexogènes physiologiquement en sommeil peuvent également être sollicitées, comme au cours de nombre d'atteintes médiastinales : tumeurs du médiastin, médiastinites, cancer de l'œsophage, anévrysme de l'aorte, par exemple, ou au cours de certaines cardiopathies. Des modifications de la circulation pulmonaire pourraient

être à l'origine de beaucoup d'entre elles, fait à rapprocher de la toux des artériographies pulmonaires, mais il ne faut pas minimiser le rôle de la compression et de l'irritation trachéobronchique d'origine extrinsèque. De telles manifestations tussigènes sont particulièrement rebelles à la thérapeutique symptomatique et ne cèdent bien souvent qu'avec la suppression de leur cause, quand elle est possible.

Il en est de même des toux tirant leur origine d'atteintes des voies aériennes supérieures (naso-pharynx et larynx) ; ainsi celles rencontrées au cours du coryza, des adénoïdites, des infections sécrétantes du cavum, des laryngites, des affections thyroïdiennes ou des toux accompagnant certaines affections des organes abdominaux, relevant d'une irritation phrénique notamment au niveau du foie (abcès, kyste hépatique), de la rate (splénomégalie), ou de l'estomac.

Enfin, en ce qui concerne la toux des brigthiques, elle serait liée à un discret œdème laryngé ; quant aux toux qu'on a pu rapporter à des atteintes vésiculaires ou rénales, appendiculaires ou gynécologiques, elles ne seraient qu'un reflet de l'étendue des territoires, dont la sensibilité est liée au pneumogastrique. Comme pour les précédentes, la thérapeutique symptomatique par les antitussifs reste illusoire.

Ainsi de l'analyse physiologique et physiopathologique de la toux, nous pouvons retenir quatre notions qui dominent l'étude et les indications des antitussifs.

Celle de l'arc réflexe commandant la toux, qu'il faut briser dans ses deux premiers maillons : voies centripètes, centres.

Celle de la synergie des mécanismes proprement tussigènes et des mécanismes broncho-moteurs et sécrétoires, d'où découlent :

Celle de toux à respecter et de toux à calmer.

Celle enfin, où l'usage des antitussifs est voué à l'échec.

De telles notions doivent être présentes constamment à l'esprit lorsque l'on cherche à établir une classification des antitussifs.

DEUXIEME PARTIE

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE DES ANTITUSSIFS

Les antitussifs constituent un ensemble d'agents thérapeutiques symptomatiques qui n'agissent qu'en brisant l'arc réflexe générateur de la toux.

Il est aisé d'imaginer les divers points de cet arc où se situe leur impact.

Ils peuvent en effet agir :

Au niveau des zones réflexogènes, en déprimant l'excitabilité des divers récepteurs, du rôle desquels Tiffeneau a souligné l'importance, dans le déclenchement de la toux. En effet, les atteintes pathologiques sont susceptibles de *décupler* leur sensibilité aux stimuli, par rapport à l'état physiologique.

Au niveau des voies centripètes, en supprimant ou diminuant leur faculté de conduction.

Au niveau des centres de la toux, en déprimant leur activité de façon aussi élective que possible.

Quant à la dernière possibilité théorique, que représenterait le blocage des voies centrifuges, elle n'est pas utilisable pratiquement, du fait des désordres qu'elle entraînerait dans l'économie et en particulier dans la fonction respiratoire.

Mais, nous l'avons vu, dans la thérapeutique de la toux, il faut tenir compte, non seulement de l'activité et du mode d'action de l'antitussif sur la toux elle-même, mais aussi des diverses conséquences que peut entraîner son administration, notamment sur les voies respiratoires et les fonctions bronchiques (bronchomotricité et broncho-sécrétion). Ce sont ces divers éléments qui doivent présider au choix de l'antitussif, car de tout ceux dont

nous disposons l'usage n'est pas omnibus, l'un ne remplace pas l'autre indifféremment.

C'est assez dire l'intérêt d'une classification des antitussifs.

Une telle classification apparaît d'emblée comme délicate, du fait de la multiplicité des produits qu'elle intéresse et du nombre de critères auxquels elle est susceptible de répondre.

Une classification basée sur la constitution des différents corps ne peut avoir d'intérêt que pour la recherche pharmacologique, les propriétés antitussives pouvant être liées à certaines familles de corps. Mais les propriétés connexes varient d'un corps à l'autre de façon souvent importante, le clinicien ne peut en tirer bénéfice.

Une classification basée sur le mode d'action des divers produits sur la toux apparaîtrait d'emblée comme plus intéressante. Cependant l'activité d'un corps se limite rarement à un seul maillon de l'arc réflexe, ce qui conduit à des répétitions, ceci sans tenir compte des incertitudes qui existent encore quant aux mécanismes d'action de nombreux produits. Néanmoins, certains auteurs ont pu établir des classifications assez satisfaisante sous cet angle, et qui, en outre, ont cherché également à tenir compte de l'aspect chimique des antitussifs. De ces classifications nous retiendrons deux, celle de Boissier et celle de Gordonoff.

Classification de Boissier

Boissier classe les antitussifs en trois catégories, en tenant compte surtout de la constitution chimique.

1° Les antitussifs phénanthréniques classiques et leurs succédanés : Catégorie dans laquelle il faut comprendre notamment la codéine, la morphine, la codéthyline, l'acédicone, la dihydrocodéinone (dicodide), l'eucodal, la péthidine (dolosal).

2° Les antitussifs phénanthréniques récents, et principalement, la pholcodine, la nalorphine, le dextrométorphan.

3° Les antitussifs artificiels, de formules très diverses, parmi lesquels on relève, l'éthane sulfonate de caramiphène, le diterbutyl naphthalène sulfonate de sodium, le diéthyl-amino-éthoxy-éthanol, les phénylamino-propane.

Classification de Gordonoff

Elle est beaucoup plus physiologique, en effet Gordonoff distingue deux types fondamentaux d'antitussifs :

1° Les antitussifs à propriétés narcotiques.

2° Les antitussifs sans propriétés narcotiques et parmi eux *les antitussifs d'action centrale* et *les antitussifs d'action périphérique*.

Dans le groupe des antitussifs à action narcotique, il cite notamment, la morphine, la codéine, le dicodide, l'eucodal, l'héroïne.

Parmi les antitussifs sans propriété narcotique, on relève : Dans le groupe des antitussifs d'action centrale, le dextrométhorphan, la narcotine, le diterbutyl naphthalène sulfonate de sodium.

Dans celui des antitussifs d'action périphérique : la benzonatine, l'éthane sulfonate de caramiphène.

Ces classifications pour si intéressantes qu'elles soient, restent assez générales et surtout ne tiennent aucun compte des activités connexes des produits, notamment sur les fonctions bronchiques. C'est là une lacune considérable, si l'on considère par exemple, comme l'a souligné le professeur J. Brun, que les antihistaminiques, les opiacés peuvent avoir des conséquences fatales dans le syndrome de bronchoplégie œdémateuse débutant, précipitant l'évolution vers une insuffisance respiratoire aiguë irréversible et ceci, aussi bien par leur action sur les bronches, que par leur action sur les centres respiratoires.

Dans les notes qui vont suivre, nous reprendrons à propos de chacun des corps cités dans le tableau suivant, le détail des connaissances qui nous paraissent capitales, concernant leur activité, en restant toutefois aussi schématique que possible.

MÉDICATIONS	ACTION SUR LES DIFFÉRENTS POINTS DE L'ARC RÉFLEXE					ACTION SECONDAIRE RESPIRATOIRE				ACTIONS PARASITAIRES			
	COMPOSITION COMMUNE	Centres supra-bulbaires	Centres bulbaires de la toux	Terminaisons nerveuses périphériques	Autres points	Action centrale	Broncho-motricité	Broncho-sécrétion	Accoutumance	Analgésie	Action intestinale	Autres actions	
ANTI-TUSSEUX GÉNÉRALISÉS NATURELS.	CODÉINE	++	++	0	0	++	++	++	++	++ (t.p.)	++	hypotension	
	CODÉINE	+++	++	0	0	+++	++	++	+++	+++ (t.p.)	++	nausées	
	CODÉTHYLINÉ	++	++	0	0	++	?	?	++	++ (t.p.)	++	hypotension	
	DICODIDE	++	++	0	0	?	?	?	+	++ (t.p.)	++		
	HEROÏNE	++++	++	0	0	++++	?	?	++++	++++ (t.p.)	++		
	MARCAÏNE	++	++	0	0	?	?	++	++	++	++		
ANTI-TUSSEUX GÉNÉRALISÉS SYNTHÉTIQUES.	ÉTILIDINE	++	++	0	0	++	++	++	++	++ (t.p.)	++	anesthésie	
	PHOLCODINE	++	++	0	0	++	?	?	+	++ (t.p.)	++	hypotension	
	ALORPHINE	++	++	0	0	++	?	?	++	++	++	tyrosine	
	DEXTRO-THÉOPHYLLINE	++	++	0	0	++	?	?	0	++	++		
	PARACÉTAMOL	++	?	0	0	++	++	++	++	++	++		
	PARACÉTAMOL	+	?	+	?	++	++	++	++	++	++	action cardiaque	
ANTI-TUSSEUX GÉNÉRALISÉS SYNTHÉTIQUES.	ETHANE	++	++	0	0	+	++	?	0	++	++	anesthésie	
	SULFONATE DE CARAMPHÈNE	++	++	++	0	++	0	Wieschou- Wieschou- Perry	0	++	++	hypotension	
	DIBUTYL NAPHTALÈNE	++	++	++	0	++	0	++	0	++	++	hypotension	
	SULFONATE DE SODIUM	++	++	++	0	++	0	++	0	++	++	hypotension	
	BIPHENYL PIPERIDINO PROPANOL	+	++	+	?	0	0	+	0	0	0	hypotension	
	1-ETHOXYVERINE	?	?	+	?	?	0	++	0	0	0	hypotension	
ANTI-TUSSEUX GÉNÉRALISÉS SYNTHÉTIQUES.	BENZONATINE	++	+	++	0	++	?	++	0	++	++	hypotension	
	ACQUILINE	++	+	++	0	++	?	++	0	++	++	hypotension	
	LOBELINE	++	++	0	0	++	++	?	0	++	++	toxicité	
	BROMOPRONE	++	++	++	0	++	++	+	0	++	++	hypertension	
	CHLOROPRONE	++	++	++	0	0	++	?	0	0	0	toxicité	
	CHLOROPRONE	++	++	++	0	0	++	+	0	0	0	toxicité	
POUVOIR ANTI-TUSSEUX	ANTHISTAMINE-QUES	++	++	++	0	++	+	+	0	++	++	hypotension	
	ANTHISTAMINE-QUES	++	++	++	0	++	+	+	0	++	++	hypotension	

D : Bronchodilatation
 C : Constipation
 ++ : Dépression
 ++ : Excitation

COMMENTAIRES DU TABLEAU PRECEDENT

A) Les antitussifs phénanthréniques naturels

La Codéine est le maître antitussif, l'antitussif de référence, ce qui nous conduit à le citer le premier.

C'est un antitussif d'action centrale. Il agit sur le centre de la toux, mais également sur tous les centres supra bulbaires, d'où une action euphorisante et narcotique marquée. (Six fois moins élevée, cependant, que celle de la morphine pour Goodman). Cette action euphorisante entraîne une accoutumance et une assuétude moins fréquentes toutefois que celles de la morphine. L'excitation se voit plus souvent qu'avec la morphine.

La codéine entraîne une broncho-constriction nette. Elle ne doit pas être employée pour cette raison dans les syndromes asthmatiformes.

L'action dépressive respiratoire est importante. Néanmoins, elle est quatre fois plus faible que celle de la morphine (Goodman). Elle se traduit avant tout par une bradypnée. A fortes doses, il y aurait stimulation des centres respiratoires (Goodman).

L'état d'intoxication chronique se voit assez peu fréquemment.

L'effet constipant est celui de tous les dérivés de l'opium. Il était utilisé anciennement par les chinois. Il est moins important que pour la morphine.

Dans l'ensemble, la codéine diminue toutes les sécrétions, et en particulier la sécrétion bronchique.

Elle entraîne vasodilatation périphérique et hypotension par inhibition du centre vasoconstricteur bulbaire (Schmidt et Livingston).

A ces propriétés, il faut ajouter un effet stimulant sur le tonus des voies biliaires et urinaires, expliquant l'éventualité, observée parfois, de coliques hépatiques ou néphrétiques déclenchées par l'ingestion de codéine.

Celle-ci peut déterminer une oligurie et un abaissement de la température corporelle, par action sur les centres d'encéphalique.

La Morphine n'est pas une médication courante de la toux. Elle n'en est pas moins l'arme majeure, opposée aux toux très douloureuses ou très pénibles, particulièrement dangereuses.

C'est le mieux connu des alcaloïdes de l'opium, dont l'action considérable sur le système nerveux central a été mise en évidence pour la première fois par Claude Bernard en 1864. Les expériences récentes de Wilker (1944-1950) ont montré qu'elle tirait son activité de l'inhibition de la cholinestérase.

La morphine agit au niveau du lobe centrale et du diencephale en supprimant l'intégration consciencielle de la douleur et notamment les phénomènes psychiques qui l'accompagnent, en particulier l'angoisse.

Elle possède une activité dépressive sur les centres de la toux et sur le centre respiratoire bulbaire ; cette dernière se traduit par une bradypnée, une diminution de l'amplitude respiratoire et de la ventilation minute ; ce qui explique une diminution sous son influence, de la sensibilité des centres respiratoires à l'anydride carbonique. Ainsi, la morphine entraîne-t-elle une prolongation de l'apnée d'hyperventilation (Dripps et Dumke). Au maximum l'intoxication morphinique se manifeste par un rythme de Cheynes-stokes, puis par l'arrêt respiratoire.

En somme, la morphine réalise une décérébration pharmacologique en inactivant les mécanismes respiratoires corticaux et sous-corticaux qui agissent sur les centres respiratoires.

Outre ces propriétés, la morphine possède la puissante activité analgésique qu'on lui connaît, notamment sur les viscères.

Comme pour la codéine, elle détermine une bronchoconstriction et une diminution de la sécrétion bronchique.

Mais la constipation et surtout l'accoutumance, avec sensation de besoin, qu'elle entraîne, limite ses indications dans le domaine de la toux.

La Codéthylène ou éthyl-morphine serait pour certains auteurs, un sédatif de la toux supérieur à la codéine (Lebeau et Janot). Comme pour celle-ci et comme pour la morphine, son action porte sur les centres nerveux, d'où son effet dépresseur respiratoire. Son influence sur la broncho-motricité et la broncho-sécrétion n'a pu être précisée.

Ses propriétés hypnotiques et analgésiques sont intermédiaires entre celles de la morphine et celles de la codéine pour Hazard. Pour Valette, elle serait 10 fois moins analgésique que la morphine. En tout cas, avec elle, le danger d'accoutumance reste faible.

Lebeau et Janot lui attribuent un effet excitomoteur intestinal.

A dose élevée, la codéthylène est fortement hypotensive, elle diminue le débit des circulations pulmonaires, rénale et intestinale, et se comporte comme un toxique vis-à-vis du myocarde.

Le Dicodeide ou dihydrocodénone est un dérivé de la codéine, mais plus actif que celle-ci, selon Simonart. Son point d'impact est également central. Ses effets sur les fonctions motrices et sécrétoires bronchiques restent imprécises. De même, aucun auteur ne le signale comme dépresseur respiratoire. Fait important, le danger qu'il fait courir au point de vue assuétude, est mineur, bien que son pouvoir euphorisant et narcotique soit plus marqué que celui

de la codéine. Le dicodide la dépasse aussi par ses propriétés sur la motricité intestinale.

Enfin il se montre deux fois moins analgésique que la morphine, mais dix fois plus que la codéine (Delkers).

L'Héroïne ou chlorhydrate de diacétylmorphine entraîne une excitation centrale bien connue. Elle se montre très active comme antitussif, en particulier dans les toux douloureuses incoercibles. Cependant son activité dépressive respiratoire est de beaucoup supérieure à celle de la morphine, à la fois plus intense et plus durable. Ses propriétés broncho-motrices et broncho-sécrétoires restent imprécises.

L'euphorie intense et l'accoutumance très rapide et difficilement réductible qu'elle entraîne en font une médication éminemment dangereuse, d'autant plus qu'elle se montre également génératrice de tendances criminelles.

L'activité analgésique est plus importante et plus durable que celle de la morphine, dont elle n'a pas les propriétés sur le tractus intestinal.

Elle est employée comme antitussif en Angleterre, mais son usage est interdit en France. Cette interdiction tend à se généraliser, d'ailleurs, dans le monde.

La Narcéine est un alcaloïde de l'opium qui en contient 0,2 %. Assez proche de la morphine, c'est un sédatif de la toux par action centrale.

Son influence tant sur la fonction respiratoire que sur la broncho-motricité reste imprécise. Il entraîne toutefois une diminution des sécrétions bronchiques, comme de celles des voies aériennes supérieures (Lebeau et Janot).

Son pouvoir analgésique et hypnotique est moins constant et plus faible que celui de la morphine.

La narcéine entraîne surtout, outre la constipation, une paralysie des fibres lisses de la vessie (Lebeau et Janot).

B) Les antitussifs phénanthréniques synthétiques

La Péthidine ou Dolosal ou Chlorhydrate de méthyl-1-phényl-4-pipéridine-carboxylate-4-d'éthyl est un produit de synthèse possédant à la fois les propriétés morphiniques et atropiniques. Comme la morphine, elle exerce une action centrale qui se traduit par un effet dépresseur sur les centres respiratoires et les centres de la toux. Cet effet est cependant moins intense et moins prolongé que celui engendré par la morphine.

Les propriétés atropiniques de la péthidine s'extériorisent par l'inhibition, sous son influence, du tonus et de la sécrétion bronchique.

Comme la morphine, elle entraîne une accoutumance rapide, liée à son effet euphorisant marqué et à son action analgésique notable, bien que 5 à 6 fois inférieure à celle de la morphine (Valette).

Elle ne détermine aucune constipation.

Ses propriétés atropiniques se manifestent encore par une mydriase et à fortes doses par un certain degré d'excitation psychique, avec désorientation accompagnée d'hallucinations visuelles et auditives.

La Pholcodine ou morpholinyl-éthyl-morphine a été synthétisé en 1950 par Chabrier. Comme antitussif, elle serait 3 fois plus active que la codéine (Guidicelli, May et Green). C'est d'autre part le moins toxique des dérivés de la morphine.

Son activité sur le centre respiratoire est comparable à celle de la codéine, qu'elle égale ou dépasse par ses propriétés analgésiques ou narcotiques.

Son influence sur la broncho-motricité et la broncho-sécrétion est mal connue.

Au contraire de bien des dérivés morphiniques, elle est sans activité sur le tractus digestif. Comme la morphine et la codéine, la pholcodine est un hypotenseur et un bradycardisant, mais de façon discrète. Elle diminue aussi la diurèse, mais à un moindre degré que la morphine. Elle se présente comme le moins toxique des antitussifs morphiniques.

La Nalorphine ou N-allyl-nor-morphine est bien connue par son antagonisme pharmacodynamique vis-à-vis de la morphine et de ses dérivés. Elle prévient, en effet, l'analgésie, empêche la somnolence et l'euphorie, évite la dépression respiratoire induite par la morphine. Cependant, injectée seule, elle inhibe le centre de la toux de façon très efficace.

Son action centrale explique qu'à hautes doses, elle puisse entraîner elle-même, une somnolence et une dépression respiratoire nettes (Valette). Aux doses thérapeutiques, elle produirait au contraire pour Hazard, une excitation centrale.

Son influence sur les sécrétions bronchiques est imprécise.

A l'inverse des opiacés, elle ne serait pas ou serait peu analgésiante (Lebeau et Janot).

Ses effets sur le tractus digestif sont discutés ; pour Valette, elle entraîne de la constipation ; pour Hazard, elle aurait sur l'intestin un effet antagoniste de celui de la morphine.

Bon antitussif, la nalorphine potentialise efficacement l'action de la plupart des antitussifs. Malheureusement, elle reste d'un emploi limité du fait de son prix de revient élevé (Boissier).

Le Dextrométhorphan (bromhydrate de dextrométhorphane) est lui aussi un dérivé synthétique de la morphine. Interdit en France, il possède la même activité que la codéine sur les centres de la toux.

C'est un dépresseur respiratoire, dépourvu d'effet analgésique, il ne détermine ni accoutumance, ni toxicomanie, ni constipation.

Dans l'ensemble il est parfaitement toléré.

C) Les antitussifs dérivés de l'isoquinoléine

La Narcotine est également extraite de l'opium brut à des concentrations variables de 4 à 10 %. Utilisée sous forme de chlorhydrate, elle appartient au groupe des dérivés de l'isoquinoléine : c'est une benzoyl-tétra-hydro-isoquinoléine.

Elle agit vraisemblablement par inhibition des centres de la toux. Tranquillisante, la narcotine entraîne en effet des modifications des fonctions respiratoires et cardiovasculaires.

Son influence sur la fonction respiratoire serait due pour Meissner à une excitation du centre bulbaire. Elle détermine en effet une augmentation de la fréquence (Van Dongen) et de l'amplitude respiratoires.

La narcotine est génératrice d'une broncho-dilatation nette et prolongée qui s'accompagne d'une augmentation très nette de la broncho-sécrétion (Plisnier).

On ne peut lui attribuer aucun effet anesthésique local (Jurgensen et Stender), aucune propriété analgésique. Elle ne renforce par l'anesthésie au protoxyde d'azote (Chopra). Mais Labarre et Plisnier insistent sur son activité tranquilisante notable à faibles doses, que remplace au contraire à fortes doses une activité stimulatrice.

Son influence sur la fonction cardio-vasculaire se traduit par une légère hypotension à faible dose (Hayashi) et par une hypertension faible, mais de longue durée, à dose plus forte (Labarre et Plisnier) due semble-t-il à une décharge d'adrénaline (Mercier et Delphaut).

La narcotine entraîne d'autre part l'inhibition complète des mouvements péristaltiques par formation d'un complexe avec la choline d'effet hypotonique marqué (Labarre et Plisnier). Ainsi s'explique la constipation qu'engendre son usage.

Sa toxicité est comparable à celle de la codéine.

La Papaverine ou benzyl-isoquinoléine-tétra-méthoxylée est également extraite de l'opium. C'est avant tout un antispasmodique. Elle agit favorablement sur les toux spasmodiques.

Ses propriétés pharmacodynamiques sont bien connues, nous n'y insisterons pas.

Elle ne possède pas ou peu d'action sur le système nerveux central (Schmidt). A fortes doses, elle aurait cependant un effet stimulateur (Bacq et Cheymol).

Son activité tonique sur la fonction respiratoire serait liée à une stimulation des chemorécepteurs du sinus carotidien (Valette).

Elle induit une sédation du broncho-spasme. Son rôle sur la broncho-sécrétion reste imprécis.

Elle est bradycardisante par action directe sur le faisceau de His-Tawara (Bacq et Cheymol).

Son pouvoir analgésique et anesthésique local se montre faible (Hazard). Elle diminue enfin le péristaltisme intestinal.

D) Les antitussifs récents de formule chimique diverse

L'Ethane sulfonate de caramiphène ou 1-carbo-b-diéthylamino-éthoxy-1-Phényl-cyclo-pentane-éthane-disulfonate, dont le chlorhydrate est le « Parpanit », bien connu pour son action anticontracturante et parasympaticolytique, utilisée dans la maladie de Parkinson. Pour Schmitt, l'action de ces deux produits sur la toux serait liée à un mécanisme centrale d'inhibition de la formation réticulée bulboprotubérantielle facilitatrice.

Aucun auteur ne lui attribue de pouvoir narcotique ou analgésique.

De même, on ne leur connaît aucune influence sur la fonction respiratoire, si ce n'est une légère diminution de la ventilation minute (Toner et Macko).

Par contre, ils entraînent une broncho-dilatation nette, surtout aux doses élevées. Leur activité sur la broncho-sécrétion demeure incertaine.

Ils ne possèdent aucun effet euphorisant et n'entraînent aucune accoutumance.

Leur pouvoir spasmolytique serait sensiblement équivalent à la moitié de celui de l'atropine (Toner et Macko).

L'hypotension qu'ils déterminent se montre plus faible que celle par la codéine.

Toner et Macko ont remarqué leur propriété anesthésique locale, comparable à celle d'une solution de procaine à 1 %. Cet effet n'est cependant pas constant.

Pour Plisnier, leur toxicité serait grande, assez voisine de celle de l'héroïne. Les doses minima mortelles s'établissent pour lui à 17,6 mg/kg pour l'héroïne et 18,8 mg/kg pour la caramiphène, tandis qu'elle atteint 300 mg/kg pour la codéine. Cependant Toner et Macko expérimentant chez le rat, estiment cette toxicité bien moindre.

Le Diterbutyl naphthalène sulfonate de sodium. Son mode d'action est discuté, Gordonoff le classe parmi les antitussifs d'action centrale, tandis que De Wlesschouwer pense qu'il agit sur les terminaisons nerveuses périphériques. Grignon et Aubertin éliminent la possibilité de son intervention centrale du fait qu'ils n'ont jamais observé de sa part d'effet sur la fonction respiratoire ou cardiovasculaire. D'autre part, il n'agirait pas sur la voie centripète, on observe en effet de son fait, aucun signe d'inhibition du pneumogastrique (Grignon et Aubertin). Donc, deux hypothèses restent valables, celle d'une action élective sur les centres de la toux, et celle d'une action périphérique sur les terminaisons sensibles.

Tous les auteurs s'accordent pour affirmer qu'aux doses thérapeutiques, on n'observe avec lui aucune modification respiratoire. Cependant aux fortes doses, on constate une polypnée nette, mais passagère (15 à 20 minutes).

Son influence sur la fonction cardiovasculaire est également nulle aux doses thérapeutiques. A forte dose, il entraîne cependant une hypotension nette de courte durée et une bradyarythmie.

Le diterbutyl n'agirait pas sur la broncho-motricité, ne possédant aucun pouvoir antispasmodique périphérique.

Par contre, il diminue les sécrétions bronchiques pour De Wlesschouwer, alors que pour Perry, Boyd, Baudine, il l'augmenterait légèrement au contraire et la fluidifierait.

On ne rapporte aucun effet du produit sur le tractus digestif aux doses thérapeutiques, mais à forte dose, il détermine contraction tétanique et hypertonie de l'intestin.

Les Diphényl-amino-propane à la famille desquels appartient le diphényl-pipéridino-propanol, l'objet de ce travail, ne sont cités ici que pour mémoire étant donné l'étude détaillée qui sera faite plus loin de ce dernier.

La Pentoxypérine ou hydrochloride de diéthyl-amino-éthoxy-éthyl-1-phényl-1-cyclopentane-carboxylate est un antitussif relativement récent (1954). Son mode d'action n'a pu être précisée de façon certaine.

Elle n'entraîne aucune modification respiratoire, mais détermine une diminution nette de la broncho-sécrétion, équivalent à 53 % de celle induite par l'atropine. Son effet sur la broncho-motricité n'a fait l'objet d'aucune étude.

La pentoxypérine déclenche une hypotension notable (30 % en moyenne de la valeur initiale).

Elle n'est ni euphorisante ni analgésiante. Par contre, elle possède un pouvoir anesthésique locale supérieur à celui de la pro-

caïne, sauf lors de l'administration par infiltrations. Ce fait, joint à ces propriétés spasmolytiques permet de soulever pour elle l'hypothèse vraisemblable d'un mode d'action périphérique.

Sa toxicité est comparable à celle de la codéine.

La Benzononatine ou p-n-butylaminobenzoate de l'éther-mono-éthylrique du nona-éthylène-glycol est un antitussif d'action périphérique sur les récepteurs sensibles à l'élongation pulmonaire, non commercialisé en France. Bein et Meier l'ont prouvé en mesurant les courants d'action, qui parcourent les fibres nerveuses efférentes correspondantes. Ces courants d'action marquent un fléchissement, puis un arrêt complet 17 secondes après l'injection intraveineuse de benzononatine. La méthode de Lanz confirme ces résultats. Cette inhibition des récepteurs d'élongation serait élective, car il faut des doses vingt fois supérieures (Bein et Meier) pour inhiber les terminaisons thermo-réceptrices par exemple.

La benzononatine possède également une faible action centrale (Bein et Meier).

Son faible effet sur la fonction respiratoire se traduit par une baisse de la capacité résiduelle et fonctionnelle du poulmon, alors que la capacité vitale se montre augmentée par contre (Fernand, Grégoire, Thibaudeau et Comeau).

Son action broncho-motrice reste imprécise, tandis que pour William Simon, elle réduit la viscosité et la quantité des sécrétions bronchiques.

Elle n'aurait par ailleurs aucun effet indésirable (Shane et Krzyski).

E) Les antitussifs anciens et les antihistaminiques

L'Aconitine est un alcaloïde extrait d'une renonculacée. Sa constitution chimique est inconnue. Si son action la mieux connue est son effet analgésique, surtout nette dans le territoire du tri-jumeau, elle est employée également comme sédatif de la toux.

Par quel mécanisme agit-elle ? Elle excite, puis paralyse les terminaisons nerveuses sensorielles (Simonard). Cependant, elle possède aussi une action centrale (Hazard), qui se traduit par un abaissement de la thermogénèse, une modification de l'amplitude et du rythme respiratoire, d'abord augmentés puis déprimés.

Son influence sur la broncho-motricité et la broncho-sécrétion ne semble pas avoir été élucidée.

Elle n'entraîne aucune modification des fonctions du cortex et se montre hypotensive, légèrement bradycardisante (Lebeau et Janot).

La toxicité de l'aconitine est grande. Il faut souligner qu'il s'agit d'un produit dangereux, même aux doses thérapeutiques,

en raison d'idiosyncrasies pouvant être à l'origine d'accidents mortels. Il ne faut donc la prescrire qu'à bon escient et avec une grande prudence.

La Teinture de Lobelia est tirée de *Lobelia inflata*, plante de l'Amérique du Nord. C'est un sédatif de la toux d'usage ancien, dont le mécanisme d'action est central.

Elle influe sur le centre respiratoire, entraînant une polypnée et une augmentation de l'amplitude respiratoire. Un de ces principaux alcaloïdes, la lobéline, est employée de ce fait, comme stimulant respiratoire.

Elle détermine d'autre part une bronchodilatation, et possède classiquement des vertus expectorantes (Lebeau et Janot).

Génératrice d'une hypertension importante et d'une hypoglycémie, elle provoque des nausées et parfois des vomissements.

Ses effets restent toutefois infidèles. Les toux asthmatiformes constitueraient sa meilleure indication (Hazard).

Le Bromoforme est l'éther tribromydrique de la carbérine formique. Vieux sédatif de la toux, il est indiqué dans les toux spasmodiques, celle de la coqueluche particulièrement (Stepp). Produisant une anesthésie locale, il agit en calmant l'hyperesthésie des muqueuses pharyngo-laryngo-trachéale (Schmittl).

A fortes doses, c'est un dépresseur central, entraînant somnolence, troubles vasomoteurs bradypnée, bradycardie.

Son action antispasmodique se manifeste également au niveau des bronches. Par contre, son influence sur la bronchosécrétion reste imprécise.

Le bromoforme ne détermine pas d'accoutumance, ni de constipation.

Sa toxicité hépatique due au brome n'est pas à négliger, ce qui contre-indique son usage prolongé.

L'Orthoformiate d'Éthyl ou éther de Kay est aussi un éther de la série des carbérines, dans lequel les trois atomes de brome du bromoforme sont remplacés par trois radicaux éthyl. C'est l'éther triéthytique de la carbérine formique.

Il possède également une activité mixte à la fois périphérique et centrale. A la périphérie, il diminue la sensibilité des terminaisons nerveuses. Au niveau des centres, il détermine une légère somnolence. Cette double activité expliquant ses propriétés antitussives.

Son action sur la fonction respiratoire est nulle.

C'est surtout un antispasmodique, et son élimination au niveau du poumon produirait une fluidification des sécrétions bronchiques.

Il n'a aucune action sur la température ou la tension artérielle. Il n'entraîne ni accoutumance, ni constipation et facilite par ailleurs la diurèse.

Les antihistaminiques. Avec Boissier et Pagny, nous distinguons, sans entrer dans le détail de constitution chimique, 3 types d'antihistaminiques.

1° Les antihistaminiques phénothiaziniques, dont le type est la prométhazine.

2° Les neuroleptiques phénothiaziniques, faiblement antihistaminiques, tels que la chlorpromazine et l'alimémazine.

3° Les antihistaminiques non phénothiaziniques.

Il faut d'abord signaler l'absence de rapport entre l'action antihistaminique et l'action antitussive (Boissier). Le squelette phénothiazinique est incapable à lui seul d'induire des propriétés antitussives. Quel est en effet leur mode d'action ? Pour Boissier l'effet antitussif ne fait que traduire la large diffusion de ces produits au niveau de l'encéphale. L'action sur les centres de la toux est accompagnée de somnolence, de sensation d'asthénie, confirmant cette hypothèse. Cependant, les antihistaminiques possèdent une action anesthésique locale considérable. Trois fois supérieure à celle de la cocaïne pour la prométhazine (Halpern, Perrin et Dew). Cette action a pu faire employer avec succès, en remplacement de la cocaïne, le phénergan dans l'anesthésie de la muqueuse nasale (Mayoux, Pellerat et Lesne).

Cependant l'effet central semble prédominer. Il n'y a pas toutefois de dépression nette des centres respiratoires. Au contraire, Eckenhoff, Helrich et Rolph affirment qu'ils entraînent une augmentation du volume respiratoire minute, et une diminution du taux de gaz carbonique dans le sang.

Par ailleurs, les antihistaminiques entraînent une bronchodilatation (Rajacopalan) extrêmement spectaculaire, faisant céder rapidement le spasme déclenché par l'injection d'histamine. Les antihistaminiques diminuent toutes les sécrétions et en particulier les sécrétions bronchiques. De telles propriétés les font rejeter dans nombre d'insuffisance respiratoire, comme susceptible de déclencher un syndrome de bronchoplégie œdémateuse (Pf J. Brun, Kalb et Gardère).

Dans l'ensemble, ils provoquent une atonie intestinale et une constipation, certains sont même susceptibles, comme la chlorpromazine, de conduire à l'ileus paralytique (Labhardt).

D'une façon générale, ils provoquent une légère hypotension. Quelques-uns n'auraient aucune action tensionnelle, c'est le cas de la prométhazine.

Certains sont hypothermisants, comme la prométhazine et la phénindamine.

Par ailleurs, à fortes doses, tachycardie, palpitations, somnolence, lipothymie, tremblements, abaissement du seuil épileptogène sont habituels, mais non constant. De telles doses sont rarement atteintes dans l'utilisation comme antitussifs. Mais, il faut tenir compte d'une grande sensibilité individuelle à leur égard.

Leur indication réside dans les toux liées aux bronchopneumopathies aiguës.

Ainsi pouvons-nous avoir une notion aussi précise que possible sur la nature des diverses propriétés des principaux antitussifs, notions qui dominent leurs indications thérapeutiques.

Le D.P.P.P., comme nous l'avons vu, se situe parmi eux, son étude pharmacologique et clinique que nous allons aborder maintenant permettra de le situer à la place qui lui revient.

TROISIEME PARTIE

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Avant d'aborder l'étude clinique de l'activité antitussive du diphényl-1-N-pipéridino-2-propane-1-ol (nous prendrons l'abréviation D.P.P.P.), il est indispensable de préciser les résultats obtenus à la suite de son étude pharmacodynamique. Pour les apprécier, il n'est pas inutile de faire un bref rappel général des méthodes de l'analyse pharmacodynamique des antitussifs et d'en préciser à la fois la nature et les limites.

L'étude pharmacodynamique des antitussifs apparaît comme particulièrement difficile. Ainsi, Boissier a pu dire, que la multiplicité des zones réflexogènes, interdit la création d'une méthode valable dans tous les cas, et laisse entrevoir de nombreux échecs. Gordonoff a souvent souligné à ce sujet, l'absence d'agent pharmacodynamique capable de déclencher la toux.

Les méthodes les plus anciennes datent de 1938.

Les recherches plus récentes ont nécessité la création de techniques nouvelles, dont le but essentiel est de rendre mesurable le seuil de déclenchement de la toux, et de comparer l'action antitussive d'une substance d'un animal à l'autre.

L'action antitussive d'une médication étant prouvée, il faut encore s'assurer de l'absence d'effets parasites, sur la respiration, la broncho-motricité et la broncho-sécrétion ; sur l'appareil cardiovasculaire (tension artérielle, pouls en particulier), sur le tractus digestif. Enfin, comme pour toute autre médication, il est indispensable de vérifier l'absence de toxicité nerveuse, hépatique, rénale et sanguine.

A) LES METHODES GENERALES DE L'ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES ANTITUSSIFS

1. Evaluation de l'action antitussive

Elle est délicate, nous venons de le souligner. En effet, le problème qui consiste à déclencher expérimentalement la toux et à apprécier l'élévation progressive du seuil tussigène, sous l'influence de doses croissantes de la substance à étudier, est théoriquement simple, mais soulève d'assez grandes difficultés pratiques, si l'on veut rendre les résultats comparables, sans laisser place à l'empirisme. On a pu réaliser l'expérimentation à la fois chez l'animal et chez l'homme.

1° ETUDE CHEZ L'ANIMAL.

Elle soulève trois problèmes : le choix de l'animal, celui de la méthode d'enregistrement, celui du stimulus tussigène enfin.

a) *Choix de l'animal.* Il y a peu d'animaux touseurs, à part le cheval et la vache, qui ne sont guère utilisables au laboratoire. La plupart des petits animaux ne toussent pas ou très peu. Ernst en 1938, essaya le premier, de provoquer la toux chez l'animal. Il éprouva de très nombreuses difficultés et eut l'idée de sensibiliser l'animal sain, en créant une affection broncho-pulmonaire par injection de solution iodo-iodurée dans la plèvre. Cette méthode ne fut pas reprise et explique, pour Boissier, beaucoup des échecs des expérimentateurs.

De toute façon, il a fallu adapter une méthode d'excitation à chaque animal, et si, par exemple, *le chat* tousse très peu, il constitue l'animal de choix (Domenjoz) pour provoquer la toux par excitation du nerf laryngé supérieur.

b) *Choix d'une méthode d'enregistrement.* L'analyse clinique de la toux reste une méthode peu précise et essentiellement subjective. L'enregistrement de certains des phénomènes contemporains de la toux est seul satisfaisant, car seul, il permet l'examen comparatif de documents et de données objectives.

Expérimentalement, on utilise le plus souvent :

— La pneumographie : Une canule, laissant une certaine mobilité à la glotte, relie l'animal à un pneumographe. Ainsi peut-on enregistrer les volumes gazeux mobilisés par la toux lors de chacune de ces secousses. Green a montré, grâce au pneumographe, que certains stimuli agissent sur le temps inspiratoire, alors que d'autres agissent surtout sur le temps expiratoire de la toux. Eichler et Smiatek ont remplacé la canule par un masque chez le cobaye.

— La microphonie : Winter et Flataker utilisent un microphone placé sur le cou de l'animal, qui enregistre les impulsions sonores déclenchées par la toux lors du passage du flux aérien au niveau du défilé laryngé. Cette méthode a l'avantage d'éviter l'anesthésie et les perturbations qu'elle entraîne par rapport aux conditions respiratoires normales.

— La numération mécanique des secousses de toux : Elle se fait aisément grâce à la chambre mise au point par Winter et Flataker. Il s'agit d'une chambre close, comportant sur l'une des faces, une membrane de caoutchouc dotée en son centre d'un dispositif contacteur électrique, lors de déplacement suffisant de la membrane, mis en jeu par l'hyperpression entraînée par les secousses de toux de l'animal enfermé dans la chambre. Ainsi, peuvent être enregistrés le nombre et la durée des accès de toux.

c) *Choix du stimulus*. Les stimuli tussigènes généralement utilisés sont de trois types : mécanique, chimique, électrique.

Le stimulus mécanique. Pour Kase, Widdicombe et Boissier, c'est le stimulus de choix. Il est naturel et plus complet que le stimulus chimique, et n'est pas aussi artificiel que le stimulus électrique.

L'introduction d'un écouvillon dans la trachée est simple et efficace. Comme lors des bronchoscopies, il y a une réponse à tout coup. Malheureusement l'importance quantitative d'un tel stimulus ne peut être appréciée que grossièrement et encore moins mesurée. D'où la difficulté d'établir la dose d'antitussif capable d'augmenter le seuil d'excitabilité. Ernst a cependant employé cette méthode chez le chat, Kase, également, qui se sert d'une canule à deux branches, dont l'une permet d'introduire le goupillon excitateur, l'autre de mesurer la pression intratrachéale.

Le stimulus chimique. De très nombreux produits ont été utilisés, dont on peut citer pour mémoire les principaux : acide sulfurique, ammoniac, anhydride sulfureux, poudre de savon, chloropicrine, peroxyde d'azote ; acide chlorhydrique, acide acétique et citrique, acétyl-choline, poudre de lycopode, poudre de magnésium.

Le produit est introduit directement dans la trachée, soit sous forme de poussières, soit en aérosols.

Eichler et Smiatek ont utilisé l'acide chlorhydrique N/2 chez le cobaye, le débit gazeux étant réglé par une pince. Les accès de toux sont comptés pendant une demi-heure.

Kroepli emploie le chat atropiné et anesthésié au mébubarbital dont on sait les propriétés antitussives. Il utilise la poudre de

savon comme agent irritatif, tout à la fois chimique et mécanique par les aspérités des paillettes. La quantité de poudre de savon insufflée est connue et fixe pour un même volume d'air, sous une pression déterminée. Le nombre des quintes de toux et la pression intratrachéale maxima sont comparés après injection de l'anti-tussif.

May et Widdicombe emploient l'anhydride sulfureux chez le chat anesthésié. L'enregistrement des secousses de toux se fait grâce au plethysmographe corporel de Dawes. Les pressions intratrachéales et intraœsophagiennes sont mesurées parallèlement.

On peut aussi classer dans cette catégorie la méthode des allergènes. Winter et Flataker ont réussi à sensibiliser des cobayes en leur administrant des aérosols d'allergènes. Ces mêmes aérosols créent ensuite une toux allergique sur laquelle ont fait agir les anti-tussifs.

De toute façon, la détermination de la dose seuil est délicate, la réaction tussigène tendant à s'amenuiser au cours des essais, ainsi que l'a montré Tiffeneau, les réponses pouvant être variables d'un moment à l'autre. Pour May et Widdicombe ces variations spontanées peuvent atteindre 25 %.

Le stimulus électrique. Il a l'inconvénient de n'explorer qu'une très petite partie de l'arc réflexe, mais a l'avantage de permettre une mesure parfaite de la stimulation.

Schroeder excite le pneumogastrique du chien, après avoir enfoui celui-ci dans un fourreau cutané, l'excitation se fait à travers le fourreau cutané. Elle provoque des accès de toux. Mais, elle provoque aussi, par excitation des fibres centrifuges les réactions secondaires que l'on conçoit aisément et qui sont sans rapport avec la toux et indépendantes de l'action tussiplégique.

Kase, Domenjoz pour leur part, excitent le nerf laryngé supérieur du chien ou du chat anesthésiés et enregistrent les variations de la pression intratrachéale. Le stimulus est parfaitement déterminé, mais le temps opératoire préalable, très minutieux, rend l'expérience difficilement réalisable.

Stefko et Benson pratiquent une excitation électrique localisée sous muqueuse, de la trachée. L'électrode étant maintenu à demeure. Chaque excitation dure une seconde et est répétée 10 fois à intervalle de 5 secondes. Le nombre des accès de toux peut alors être apprécié avant et après l'injection de l'antitussif à doses croissantes.

2. ETUDE CHEZ L'HOMME.

L'expérimentation chez l'homme est de beaucoup préférable pour des raisons évidentes, mais elle ne peut que faire suite à

l'expérimentation animale. D'autre part, tous les stimuli ne peuvent être utilisés. Seuls les stimuli chimiques ont pu être employés, injectés par voie intraveineuse ou insufflés par voie buccale.

Hoglund et Michaelson utilisent comme agent tussigène l'ammoniac dilué dans l'air, à dose telle qu'il ne peut être détecté par les sens. Le mélange air-ammoniac est inhalé à partir d'un ballon de caoutchouc et les secousses de toux sont enregistrées à l'aide d'un pneumographe thoracique.

Chabrier, Guidicelli et Thuillier emploient la lobéline intraveineuse (3 à 10 mg). Cette injection déclenche la toux par excitation centrale. La durée de la quinte est proportionnelle à la dose injectée, mais une tachyphylaxie à la lobéline empêche une longue poursuite de l'expérimentation (Hillis et Kelly).

Hillis introduit dans les voies respiratoires à l'aide d'un nébuliseur, des mélanges divers : eau + chlorure de sodium, éther, trichloréthylène.

Bickerman, Barach et Drimmer ont réussi une comparaison rigoureuse du nombre des quintes de toux grâce à l'administration d'aérosols d'acide citrique à 5 % à des sujets sélectionnés. En effet, seuls ceux qui ont présenté une réaction tussigène constante sont retenus (21 sujets sur 153). L'expérimentation a été faite avec une grande rigueur. Trois essais de référence ont été effectués avant l'administration d'une capsule d'antitussif. L'efficacité de celle-ci a été appréciée par trois nouveaux essais et confirmée par de nouvelles mesures après injection de placebos.

De leur côté Gravenstein, Devloo et Beecher emploient comme stimulus tussigène la paraaldéhyde intraveineuse. Mais la méthode la plus intéressante est celle de Tiffeneau. Elle consiste en l'administration à l'homme d'aérosols d'acétylcholine. C'est une méthode totalement inoffensive chez les sujets normaux, car l'acétylcholine est rapidement détruite par l'organisme. Elle produit une réaction tussigène par excitation directe des terminaisons sensibles bronchiques. Son intensité est variable d'un sujet à l'autre, mais à 10 à 15 minutes d'intervalle, chez un même sujet, l'effet reste très comparable et permet d'apprécier l'action des antitussifs.

2. Etude du retentissement sur la fonction respiratoire

Elle est indispensable et ceci d'autant plus que l'action antitussive de la substance étudiée, se situe au niveau des centres et risque par là d'entraîner un déficit ventilatoire.

L'usage des antitussifs d'indication fréquente chez certains insuffisants respiratoires chroniques latents ou patents, doit en effet être garanti par l'absence de tout effet déprimeur sur la ventilation.

Cette garantie on la recherche, chez l'animal comme chez l'homme par la spiropgraphie.

Chez l'animal. On fait l'enregistrement spiropgraphique, par respiration sous masque, en circuit fermé, ce qui permet une analyse de la ventilation de base.

Chez l'homme. Les méthodes de l'exploration fonctionnelle respiratoire peuvent être mises en œuvre, comme nous l'avons fait sur 15 sujets, les uns indemnes de toute affection, les autres faisant partie du groupe des malades chez lesquels nous avons poursuivi l'étude clinique.

Nos analyses spiropgraphiques ont comporté l'étude de la ventilation de repos et de la capacité vitale et les mesures courantes renseignant sur la dynamique ventilatoire : V.E.M.S., V.I.M.S., V.M.M., ont été pratiquées.

Le calcul des rapports $V.E.M.S./C.V. \times 100$ (Tiffeneau) et $V.I.M.S./C.V. \times 100$ a complété cette étude.

Nous avons en effet pensé qu'il était intéressant de rechercher de cette manière l'existence éventuelle d'une boncho-constriction sous l'influence de l'antitussif, ou tout au moins d'une gêne à la perméabilité bronchique que celle-ci soit liée aux modifications de la motricité ou de la nature des sécrétions bronchiques. Une telle action aurait entraîné des altérations caractéristiques de la dynamique ventilatoire : chute du V.E.M.S., V.I.M.S. $V.I.M.S./C.V. \times 100$, $V.E.M.S./C.V. \times 100$ et V.M.M. avec altérations morphologiques caractéristiques des courbes spiropgraphiques en cas de réactions importantes.

3. Etude du retentissement sur la bronchomotricité et la bronchosécrétion

Cette étude est particulièrement délicate. Ce qui explique qu'elle soit négligée malgré l'intérêt théorique et pratique qu'elle présente pour des raisons que nous avons déjà envisagé.

En ce qui concerne la broncho-sécrétion, on peut poursuivre l'étude grâce à plusieurs méthodes. Nous rapporterons celle de Perry et Boyd reprise par Plisnier et Labarre, qui semble la plus fidèle. L'expérience est conduite sur trois lapins soumis à l'uréthane à la dose de 750 mg/kg. Chaque lapin après intubation trachéale est placé en décubitus dorsal, sur un plan incliné, la tête basse. L'aspiration ne permet pas alors de recueillir des quantités suffisantes de sécrétion. Pour pallier cet inconvénient, on introduit constamment, et sous pression légère, un aérosol d'eau à 10°C, par canule spéciale. Enfin, pour faciliter l'excrétion du mucus, on ajoute au brouillard acqueux une substance détergente (le plus

souvent un polymère du paradi-iso-butyl-phénol-formaldéhyde). Le lapin placé au centre est considéré comme témoin et reçoit uniquement l'aérosol physiologique. Les deux autres en plus de l'aérosol, reçoivent le produit à expérimenter. On dose ensuite les quantités de mucus recueilli et on établit les valeurs moyennes de celles-ci à la suite de cinq expériences.

Quant à la broncho-motricité, il est très difficile de réaliser une expérimentation valable à son sujet chez l'animal. L'étude de l'action de l'antitussif sur un muscle ou un anneau bronchique isolé, n'est que partiellement satisfaisant, car nettement en dehors des conditions physiologiques.

L'étude *in vivo*, par introduction d'un ballonnet dans la trachée ou dans une grosse bronche, outre, en fait, qu'elle ne donne aucune lumière sur la motricité bronchiolaire, de première importance, offre les mêmes inconvénients, et ainsi de nombreux risques d'erreur. L'exploration radioscopique des bronches et des bronchioles opacifiées est très complexe et ne peut donner lieu à aucune interprétation valable, ainsi que l'a souligné Gordonoff.

Seules restent donc valables les méthodes d'exploration fonctionnelle respiratoire, dont nous venons de parler, et qui, bien interprétées, peuvent donner une appréciation correcte des modifications de la perméabilité bronchique (Tiffeneau).

4. Etude du retentissement en dehors de la fonction respiratoire

Comme pour tout autre médication, il est nécessaire d'envisager pour les antitussifs une appréciation de leur retentissement sur le fonctionnement cardiovasculaire et intestinal, soit sur fragment d'organe isolé, soit par analyse plus complexe des réactions de l'organisme intact. L'action analgésique, la toxicité seront également étudiées par les méthodes courantes habituelles. Il en est de même pour les fonctions rénales, hépatiques et hématopoïétiques.

EN CONCLUSION :

Les méthodes de l'étude pharmacologique des antitussifs, dont nous n'avons fait que citer les principales sont nombreuses, ce qui témoigne de leur relative incertitude et explique certaines discordances entre les résultats rapportés par des expérimentateurs différents. Aussi, Boissier trouve, avec Ernst, Kase et May, la morphine 6 fois plus active que la codéine, tandis que Rosière la trouve 14 fois plus et Hillis seulement deux fois. De leur côté, Stefko voit la codéine légèrement plus active que la morphine et Winter beaucoup plus. Pour ces raisons, il nous paraît délicat d'établir une

échelle d'efficacité des antitussifs, qui serait forcément arbitraire. De toutes manières, l'intérêt en serait limité, car l'expérience montre de façon générale que les résultats cliniques sont différents des résultats expérimentaux. Certains antitussifs, qui se montrent excellents expérimentalement, ne donnent que de médiocres résultats en clinique. Néanmoins, l'expérimentation chez l'animal reste indispensable et doit préférer les méthodes sans anesthésie, les anesthésiques en effet, par leur action inhibitrice centrale, en particulier sur le centre de la toux, risquant de fausser les résultats. L'expérimentation chez l'homme, qui lui fera suite, doit tenir compte de la grande différence existant entre la toux provoquée chez l'homme sain et la toux pathologique.

B) LES RESULTATS DE L'ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU DPPP

Une étude pharmacodynamique sérieuse du D.P.P.P. a été poursuivie par Linder et Stein. En Allemagne, par Boissier et Pagny en France. Nous nous appuierons sur ces résultats, que l'on peut ainsi résumer.

1. Activité antitussive

1° *Chez le chat* l'activité antitussive du D.P.P.P. a été étudiée chez le chat par Linder et Stein.

Ils ont utilisé la méthode de Kase-Domenjoz sur animal anesthésié au Pernocton, avec déclenchement de la toux par stimulation électrique des deux nerfs laryngés supérieurs et enregistrement de celle-ci grâce à une capsule de Marey. Ils ont administré le D.P.P.P. par voie intraveineuse aux doses de 2 et de 3 mg/kg.

A la dose de 3 mg/kg, ils ont observé en général la suppression totale de la possibilité de déclencher la toux pendant 20 à 30 minutes.

A la dose de 2 mg/kg, ils ont noté une diminution de la durée et de l'intensité des accès de toux d'environ 50 %, ce que les auteurs comparent à l'action de 1 mg/kg de codéine intraveineuse.

Per os, 8 mg/kg de D.P.P.P. produisent une action dépressive notable sur la toux, action qui débute 15 minutes après l'ingestion du produit et dure 1 heure/15 minutes environ.

Cette durée d'inhibition est plus courte que celle obtenue avec la codéine.

Boissier, de son côté, utilisant sur 6 chats, la méthode de Domenjoz, établit que les doses de codéine provoquant une inhibition de 40 à 60 % des accès de toux, sont de l'ordre de 0,5 à 2 mg/kg, alors que celles de D.P.P.P. sont comprises entre 2 et 8 mg/kg.

Tiffeneau sur 15 chats, appliquant la même méthode, a obtenu des résultats analogues.

2° *Chez le cobaye*, Boissier, soumettant à la méthode de Eichler et Smiatek (acide sulfurique N/2 administré en aérosols) deux lots de 20 cobayes, a comparé l'effet du D.P.P.P. à celui de la codéine, en injectant les deux substances par voie intrapéritonéale. Les doses inhibant de 50 % les réponses aux stimuli lussigènes s'établirent à 20 mg/kg pour la codéine et à 22 mg/kg pour le D.P.P.P.

Tiffeneau, utilisant la même technique expérimentale obtint des résultats comparables.

Ces constatations expérimentales, dont les résultats sont concordants de façon très nette, conduisent à admettre pour le D.P.P.P., une activité antitussive chez l'animal, sensiblement comparable à celle de la codéine qui sert généralement de substance de référence.

II. Analyse et étude des effets parasites éventuels du DPPP

Une telle étude est indispensable pour guider l'expérimentation clinique et le choix des indications de l'antitussif.

Nous envisagerons successivement l'action du D.P.P.P. dans le domaine respiratoire, particulièrement sur la fonction ventilatoire, et, hors du domaine respiratoire, notamment sur les sphères cardiovasculaire, intestinale et gastrique.

1° ACTION DANS LE DOMAINE RESPIRATOIRE.

Elle a également été étudiée par Linder et Stein, Boissier et Pagny, chez le lapin et le chat.

Chez le lapin non anesthésié, des injections intraveineuses répétées de 5 mg/kg de D.P.P.P. n'ont jamais produit aucune diminution sensible de l'amplitude ou de la fréquence respiratoires. Par contre, chez le lapin anesthésié au Pernocton, l'injection intraveineuse de 5 à 10 mg/kg provoque une légère dépression respiratoire.

Pour Boissier, l'action dépressive chez le lapin éveillé, se manifeste à partir de 3 à 5 mg/kg en injections intraveineuses. L'amplitude diminue de 30 à 40 % et se maintient à ce niveau, jusqu'à 30 mg/kg. L'arrêt de la perfusion est suivi d'un rapide retour à la normale.

Chez le chat, Linder et Stein ont montré que l'injection répétée de 2 à 3 mg/kg, n'amenait aucune modification des paramètres respiratoires. L'anesthésie au Pernocton entraîne pour les mêmes doses une légère diminution de la fréquence et du volume respiratoires. Ce fait, rapproché de celui, analogue, rapporté par Boissier chez le lapin, tend à faire admettre le rôle de l'anesthésie.

comme sensibilisateur à l'action dépressive latente du D.P.P.P. sur la fonction respiratoire.

Chez l'homme, nous avons entrepris, après Danneberg et Brandschwede, une analyse, basée sur l'exploration fonctionnelle respiratoire, comme nous l'avons signalé précédemment, à propos des moyens d'étude.

Nous avons conduit cette analyse de la manière suivante : tout d'abord, nous avons établi la courbe spiropographique de 5 sujets sains volontaires. Ceux-ci, après une imprégnation de 3 jours par le D.P.P.P., à la dose de 6 perles réparties dans la journée, ont subi une nouvelle exploration fonctionnelle le 4^e jour une 1/2 heure après ingestion de 3 nouvelles perles. De telles doses correspondent à 120 mg de produit actif, soit 1,5 à 2 mg/kg de poids. A la suite de cette administration médicamenteuse, en aucun cas, nous n'avons noté de modification du rythme et de l'amplitude respiratoires. L'examen comparatif des tracés spiropographiques enregistrés avant et après absorption médicamenteuse n'a fait apparaître aucune altération notable qualitative ou quantitative des différentes courbes.

Dans un second temps, nous avons soumis aux mêmes épreuves 10 malades en traitement pour une affection tussigène, qui recevaient, d'une part un ou plusieurs antibiotiques (Tétracycline, Pénicilline, Streptomycine, Isoniazide, P.A.S.), et d'autre part, la dose maxima de D.P.P.P. Toutefois, pour permettre une comparaison plus étroite, et pour rapporter avec plus de certitude une altération éventuelle des tracés, compte tenu de la vitesse de sa diffusion, à l'antitussif (maxima en 3/4 d'heure), nous avons rapproché les enregistrements avant et après administration médicamenteuse. Ainsi, le malade, dans les délais les plus rapides, a été soumis à l'exploration fonctionnelle respiratoire sans avoir reçu de médication antitussive. Puis on lui a fait ingérer 120 mg de D.P.P.P., ingestion suivie une heure après d'un nouvel enregistrement spiropographique.

Là encore, nous n'avons observé aucune modification spiropographique imputable à l'action du D.P.P.P. Ces constatations tendent à prouver, d'une part, l'absence d'effet respiratoire central, d'autre part, l'absence d'effet broncho-moteur du médicament aux doses thérapeutiques.

Les travaux de Dannenberg et Brandschwede les avaient déjà conduits à des conclusions analogues.

En somme, si l'on a pu mettre en évidence chez l'animal une action dépressive du D.P.P.P. sur la fonction respiratoire à des doses très supérieures à celles utilisées chez l'homme, elle n'a pu

être mise en évidence chez lui aux doses thérapeutiques, mêmes fortes que nous avons utilisées.

2° EFFET DU D.P.P.P. HORS DU DOMAINE RESPIRATOIRE.

Ils sont importants à rechercher, car, comme pour maint autre antitussif, de leur existence et de leur étendue peuvent résulter des contre-indications.

a) *Effet sur la tension artérielle :*

Il a été étudié par Boissier et Pagny chez le chien et le chat. Ces auteurs n'ont noté aucune action du D.P.P.P. sur la tension artérielle à des doses de l'ordre de 2 à 3 mg/kg. Pour des doses supérieures, ils ont pu constater, un abaissement transitoire, de courte durée du chiffre tensionnel maxima, allant de 2 à 3 cm de mercure.

Chez le cobaye, Boissier n'a jamais trouvé de modification de la tension artérielle.

Linder et Stein, de leur côté, chez le chat anesthésié au Pernocton, ont observé un abaissement léger et de courte durée de la tension artérielle pour des doses de 3 à 4 mg/kg. Par contre, l'injection intraveineuse, chez le chien anesthésié au Pernocton de 2 mg/kg de D.P.P.P. augmente légèrement la tension artérielle.

De toute façon, à des doses même supérieures à des doses thérapeutiques, les modifications tensionnelles sont minimales et sans rapport avec celle que l'on observe sous l'action de la codéine.

b) *Effet sur la fonction cardiaque :*

Expérimentalement, l'action du D.P.P.P., tant sur fragment du myocarde isolé que sur cœur en place, apparaît comme négligeable. Tout au plus, le D.P.P.P. diminue-t-il l'accélération cardiaque induite par l'anesthésie au Pernocton chez le chien.

c) *Effet analgésique et sédatif :*

Il est variable selon l'animal auquel on s'adresse. Ainsi, Linder et Stein ont montré que le D.P.P.P. n'a aucune action analgésique chez la souris, même aux doses élevées de 200 mg/kg. Par contre, par injection du produit dans le sac dorsal, de la grenouille, il constate une action anesthésique totale, à telle enseigne qu'une solution de D.P.P.P. à 0,25 % a la même action qu'une solution de procaine à 1 %.

d) *Effet sur l'intestin :*

Pour Boissier, s'appuyant sur une expérimentation chez le chien chloralosé par introduction d'un ballonnet dans la partie terminale de l'iléon, les doses antitussives de D.P.P.P. entraînent régulièrement une diminution des mouvements spontanés et du tonus.

De leur côté, Linder et Stein, ont étudié l'action du D.P.P.P. sur le gros intestin du cobaye. Dans l'ensemble, cette action est faible et varie avec la concentration du produit. Des concentrations de 1/800.000 à 1/500.000 renforcent légèrement le péristaltisme. Le tonus intestinal augmente à la concentration de 1/200.000. Enfin, survient l'arrêt du péristaltisme, pour des concentrations de l'ordre de 1/80.000.

L'étude expérimentale, poursuivie par les mêmes auteurs chez le chien et le chat, mais sur l'intestin grêle in situ, montre que les doses de l'ordre de 2 mg/kg renforcent sensiblement le péristaltisme et le tonus intestinaux.

Il semblerait donc qu'à faible dose, le D.P.P.P. entraîne en renforcement du péristaltisme alors qu'à doses fortes, il détermine une inhibition de la motricité et du tonus intestinaux.

Cependant, chez le cobaye, Linder et Stein ont montré, que le D.P.P.P., à la dose de 20 mg/kg ne modifie pas le réflexe péristaltique de dilatation du gros intestin.

e) *Toxicité du D.P.P.P. :*

L'évaluation pharmacologique de la toxicité du D.P.P.P. fait pressentir son excellente tolérance aux doses thérapeutiques.

Toxicité aiguë : elle a été mesurée par Boissier et Pagny, qui ont déterminé la dose léthale 50 par la méthode de Behrens et Karber. Les résultats sont les suivants :

Doses léthales 50 : voie intraveineuse		50 mg/kg
voie sous-cutanée		330 mg/kg
per os		780 mg/kg

Au cours de mesures analogues chez le chien Linder et Stein ont constaté que l'injection intraveineuse de 15 mg/kg de D.P.P.P. entraîne l'apparition de convulsions, alors que 20 mg/kg par voie sous-cutanée restent sans effet.

Si cette toxicité aiguë apparaît plus forte que celle de la codéine (dose léthale 50, 150 à 200 mg/kg chez le cobaye, selon différents auteurs), elle n'en reste pas moins inférieure ou équivalente à celle de la plupart des antitussifs de synthèse.

La dose léthale per os est très élevée, ce qui semble autoriser de fortes posologies, en conservant une grande marge de sécurité.

Toxicité chronique : elle permet d'établir les risques encourus lors d'une administration prolongée du produit.

Linder et Stein l'ont recherchée chez le rat, le cobaye et le chien.

— Chez le rat : 10 rats jeunes ayant reçu, 5 fois par semaine pendant 6 semaines, 10 mg/kg per os de D.P.P.P., n'ont accusé aucun trouble de leur croissance, tandis que leur examen anatomo-

pathologique, après sacrifice, n'a permis de constater aucune lésion macroscopique ou microscopique des viscères.

— Chez le cobaye : lors d'expériences exactement semblables, poursuivies sur 10 cobayes, les résultats furent identiques. De plus, numération et formule sanguine n'ont jamais présenté d'altération.

Par contre, au niveau du parenchyme hépatique Linder et Stein ont pu constater sur un seul animal l'existence d'une légère dégénérescence histologique, et sur deux autres, celle d'une stéatose en goutte s'écartant peu de l'aspect normal.

— Chez le chien : 3 chiens soumis 5 fois par semaine pendant 6 semaines à 5 mg/kg de poids de D.P.P.P. par voie sous-cutanée ont présenté quelques troubles. Deux d'entre eux ont accusé une perte de poids notable, tandis que le troisième présentait de petites atteintes hépatiques et rénales.

f) Tolérance de la muqueuse gastrique :

Elle s'est montrée satisfaisante chez la souris. Selon Linder et Stein, deux heures après l'administration de 50 mg/kg de D.P.P.P., l'examen de la muqueuse gastrique ne montre aucune altération.

Seule l'action du D.P.P.P. sur la broncho-sécrétion n'a pu être appréciée expérimentalement, du fait sans doute du caractère délicat et peu fidèle des méthodes utilisables à cet égard.

CONCLUSIONS :

De cette étude pharmacologique ressort l'intérêt théorique du D.P.P.P. qui apparaît en bonne place parmi les antitussifs habituels, puisque son activité pharmacodynamique à cet égard est comparable à celle de la codéine selon Boissier ou à peine inférieure selon d'autres auteurs comme Tiffeneau, Linder et Stein. Mais cette activité se montre égale et souvent supérieure à celle de la majorité des antitussifs synthétiques.

De plus, son absence presque complète de tout effet secondaire renforce son intérêt. Il n'entraîne en effet aucune dépression respiratoire, sauf à très fortes doses, chez l'animal, ne modifie ni le péristaltisme, ni le tonus intestinal à dose usuelle et ne possède aucun effet narco-analgésique appréciable. Sa faible activité dépressive sur la tension artérielle apparaît comme limitée et transitoire. Quant à sa toxicité expérimentale, elle se montre suffisamment faible pour autoriser une marge de sécurité suffisante en thérapeutique.

Malheureusement, comme le fait remarquer Boissier : « On est obligé de constater que l'homme réagit très différemment de l'animal » aux agents thérapeutiques. C'est dire l'intérêt de l'expérimentation clinique, qui, comme nous allons le voir, vient confirmer les précédentes conclusions. Reste l'effet broncho-sécrétoire, lacune de l'expérimentation pharmacodynamique, que l'étude clinique tentera de compenser.

QUATRIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE EXPERIMENTALE DU DIPHENYL-PIPERIDINO-PROPANE-OL- (DPPP)

Cette étude est fondamentale, comme permettant seule de caractériser en dernier ressort, la valeur thérapeutique d'une médication. Mais dans le cas d'un antitussif, elle se révèle particulièrement délicate. Car l'appréciation de son efficience qui ne s'appuie sur aucun critère clinique ou biologique absolu et véritablement mesurable, reste éminemment subjective et dépendante du jugement du patient comme de celui de l'expérimentateur, ainsi que le fait remarquer Boissier.

Une étude clinique du D.P.P.P. a déjà été effectuée à deux reprises en Allemagne ces dernières années, par Dannenberg et Brandschwede.

Dannenberg fait état d'une expérimentation clinique étalée sur trois ans et portant sur 135 cas.

De son côté Brandschwede a rapporté plus récemment l'ensemble de ses constatations, concernant 107 malades soumis au D.P.P.P.

Notre propre expérimentation est numériquement plus modeste, car nous avons tenu à éliminer tous les cas pour lesquels nos constatations n'étaient pas parfaitement conformes aux critères d'appréciation que nous nous étions fixés. Elle porte cependant sur 60 malades, et a été poursuivie d'une part à la clinique de Pneumophthysiologie à la Faculté de Médecine de Lyon (Professeur J. Brun), d'autre part, dans le service de Pneumophthysiologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes (Médecin Lieutenant-Colonel H. Boucher).

I. Principes généraux de notre étude clinique

Elle a porté essentiellement sur l'analyse, aussi précise que possible, de l'activité antitussive, du retentissement sur la bronchomotricité, la broncho-sécrétion et la fonction respiratoire, et s'est efforcée de confirmer l'absence d'effets cliniques parasites ou toxiques.

1° L'ACTIVITÉ ANTITUSSIVE. — Nous avons déjà insisté sur la difficulté de mettre en évidence l'action antitussive d'un produit. Brandschwede ne pense-t-il pas, que presque tout peut avoir une influence sur le nombre des accès de toux, l'aspect extérieur du médicament, l'état psychique du malade, son humeur, et même la couleur de la peinture de sa chambre.

Il paraît facile d'imaginer des méthodes d'enregistrement du nombre et de l'intensité des accès de toux, mais outre que ces moyens restent hors de notre portée, ils influent inmanquablement sur les modalités corticales de la toux.

Nous avons donc pris le maximum de précautions à ce sujet. Le médicament fut présenté de façon tout à fait neutre, comme s'il était habituel, et fabriqué par les services pharmaceutiques de l'hôpital. En aucun cas, il n'a été fait état de médicament nouveau, ou rare, ou cher, caractères qui eussent pu le valoriser. Notre propre attitude essaya également d'être neutre au maximum. Pour certains malades peu atteints, ou du moins, ne réclamant pas de soulagement immédiat, nous avons procédé de la façon suivante : le premier jour, le malade ne reçoit aucune médication antitussive, alors que sont pratiqués les bilans cliniques et biologiques ; on demande aux malades de noter lui-même sur un papier le nombre de ses accès de toux ; le deuxième jour, le produit antitussif est introduit dans le traitement, le malade continuant à enregistrer le nombre de ses accès de toux. On peut ainsi facilement déterminer l'importance de l'action antitussive du produit. Cependant, les causes d'erreur sont évidentes. Au bout de quelques jours, par fatigue, la coopération du patient risque de se lasser. De plus, la fixation de son attention sur la toux risque d'augmenter ou de diminuer le nombre de ses accès, et cette variation, si elle est fonction du psychisme du sujet, l'est également du temps. Enfin, il faut tenir compte du fait que le traitement étiologique institué diminue bien souvent à lui seul, l'intensité et la fréquence de la toux, en faisant céder sa cause. Il n'y a pas lieu toutefois, d'être foncièrement pessimiste ; cette méthode nous a le plus souvent donné de bons résultats. Mais nous avons tenu à la recouper par d'autres méthodes d'appréciation, afin de nous appuyer sur des données aussi objectives que possible.

Ainsi l'efficacité de l'antitussif peut également être apprécié directement par le personnel médical et infirmier, ainsi que par l'entourage du malade. Il faut tenir compte aussi de l'impression globale subjective du malade lui-même, qui éprouve du fait de la diminution de sa toux, un soulagement non négligeable. Un bon critère reste l'absence de réveil nocturne.

Grâce à la confrontation de ces observations, nous avons pu établir 5 catégories d'amélioration de la toux par le produit :

Très bonne : ++++

Bonne : +++

Moyenne : ++

Médiocre : +

Nulle : 0

Qui nous servira à l'appréciation statistique des résultats de cette expérimentation.

2° ACTIVITÉ BRONCHOSÉCRÉTOIRE :

Nous avons établi pour chaque malade une courbe quotidienne du volume de l'expectoration, dont nous avons suivi parallèlement les modifications qualitatives.

3° ACTION CARDIOVASCULAIRE :

La tension artérielle fut prise chaque jour à la même heure, dans des conditions identiques pour chaque malade. De même en fut-il pour la prise du pouls et l'auscultation cardiaque.

4° ACTION SUR LA TEMPÉRATURE :

La courbe thermique de chaque malade a été analysé avec soin, afin de déceler des rétentions éventuelles de l'expectoration sous l'influence de l'antitussif, faciles à déceler par l'existence d'un clocher thermique allant de pair avec une chute du volume des crachats.

5° TOXICITE :

Nous nous sommes bornés pour chaque malade, à l'appréciation des critères cliniques de toxicité les plus habituels.

Pour la toxicité sanguine, une numération formule a été pratiquée avant et à la fin de chaque traitement.

Pour la toxicité hépatique, deux séries de réactions sérologiques hépatiques, tests de Gros, au rouge colloïdal et de Mac Lagan, ont été pratiquées, l'une avant et l'autre à la fin du traitement.

Pour la toxicité rénale, nous avons parallèlement mis en œuvre deux séries d'examen. Recherche du sucre et de l'albumine, compte du débit urinaire d'hématies minute, dosage de l'urée sanguine, mesure de la diurèse.

6° POIDS DES MALADES :

Le poids des malades a été chaque fois consigné, afin de déterminer la posologie utile, et de dépister un amaigrissement éventuel.

II. Le matériel d'étude

1° LE MÉDICAMENT :

Le produit est présenté sous forme de perles dosées à 40 mg de salicylate de Dipényl-1-N-piperidino-2-propane-1-ol et à 10 mg de salicylate de paraoxyphényl-1-méthyl amino-2-propane-1-ol racémique, produit à potentialité expectorante.

Les posologies conseillées par le laboratoire vont de trois à cinq perles par jour, soit de 120 à 200 mg de produit actif, ce qui pour un homme de 60 kg correspond à une dose de 2 à 3 mg/kg de poids per os, dose très inférieure à celle employée au cours de l'étude pharmacodynamique, chez l'animal.

2° LE MATÉRIEL HUMAIN :

Nous nous sommes efforcés de choisir des malades présentant des affections tussigènes d'étiologie diverses, afin d'établir dans la mesure du possible une hiérarchie dans les indications thérapeutiques du produit. Ainsi avons-nous pu établir pour nos malades une classification selon l'étiologie des phénomènes tussigènes.

60 observations ont été réunies.

Elles se partagent ainsi :

a) *Les toux d'irritation* sans substratum clinique ou radiologique décelable, soit, toux du fumeur, soit toux dites « nerveuses », pour ne pas entrer dans le détail des mécanismes physiopathologiques (7 observations).

b) *Les toux des atteintes infectieuses aiguës* : Bronchopneumopathies aiguës bactériennes ou virales comprenant d'une part, les pneumopathies possédant un substratum radiologique (12 observations), d'autre part, les broncho-pneumopathies sans anomalie radiologique nette (16 observations).

c) *Les toux des tuberculoses tertiaires* : Soit tuberculoses tertiaires récentes (4 observations), soit tuberculoses tertiaires anciennes (7 observations), nous n'avons pu en effet utiliser le produit au cours de certaines manifestations hautement tussigènes de la tuberculose primaire.

d) *Les toux des asthmatiques* (3 observations).

e) *Les toux des cancers broncho-pulmonaires* : (1 seul cas).

f) *Les toux d'origine pleurale* : (5 observations).

g) *Les toux d'origine cardiaque* : isolée ou prédominante (3 observations).

III. Les résultats

Les résultats de nos constatations ont été schématisés dans les tableaux ci-contre, où l'on retrouvera la posologie (évaluée en perles et en équivalent pondéral), le poids du malade, les traitements associés éventuels, l'activité sur la toux, déterminée suivant le système de notation précédemment décrit, enfin l'évolution de l'expectoration. Il est évident que ces tableaux ne suffisent pas à expliciter tous les résultats et en tirer la leçon, ce que nous allons tenter de faire maintenant.

MALADES

POSOLOGIE du D.P.P.
Nbre de
perles
par jour

Equivalent
Mg/Kg
par jour

POIDS

MEDICATIONS
ASSOCIEES

ACTION SUR
LA TOUX

EVOLUTION DE
L'EXPECTORATI

TOUX D'IRRITATION

1) B .. toux tabagique	3	2, 37	59	—————	+	0 → 0
2) D .. toux dysneurotonique nocturne	4	2, 85	56	—————	++++	0 → 0
3) S .. tx quinteuse post-grippale	1 suppo.	1, 24	33	—————	0	0 → 0
4) BR .. tx et expectoration névrotique	6	4, 28	56	—————	+ → +++	↔
5) R .. tx quinteuse post grippale	3	1, 81	66	—————	0	0 → 0
6) D .. tx spasmodique d'irritation bronchique	4	2, 25	71	—————	0	0 → 0
7) H .. tx névrotique - aucun substrat objectif	5	2, 94	68	PROCALMAD. 1,2 g.	+++	0 → 0

BRONCHO PNEUMOPATHIES AIGUESPNEUMOPATHIE VIRALE

1) S ..	4 → 6	2,53 → 3,80	63	Tétracycline 1 g.	0 → 0	↔
2) M .. B .. T	3	1, 76	68	Tétracycline 1 g. Asp.Quinine	++++	0 → 0
3) P ... Grippe B 1/128 ++	4	2, 66	60	Tétracycline 1 g.	+++	↘
4) C .. Zonite segmentaire virale	4	2, 66	60	Tétracycline 1 g.	++	↗
5) F .. opacité apex gauche	4	2, 78	57,5	—————	+++	0 → 0
6) Fe .. opacité base gauche grippe A 1/16 +++ agglutinine froide 1/128+	4	2, 52	63,5	Tétracycline 1 g.	++++	0 → 0
7) R .. opacité segment postéro-externe LSD APC 1/256 + grippe B 1/128 +++	4	2, 35	68	Tétracycline 1,80 g. Pénicil. 1M. Syncortyl	+++	0 → 0
8) D .. opacité + hémoptysies - grippe A 1/128 +	4	2, 38	67	Streptomycine Rimifon	++	↔
9) K .. opacité flou paracardiacque droite	6	3, 95	61	Tétracycline 1 g.	+ → +++	0 → 0
10) D .. infiltrat lobe moyen Gauche	6	4, 06	59	—————	+++	↔
11) G ..	6	3, 95	61	—————	+ → +++	↘
12) S .. forme milliaire	6	3, 75	64	—————	++++	↔

TRACHEO BRONCHITE

1) P ..	6	3, 20	75	—————	++++	0 → 0
2) B .. trachéite trachéo-bronchite	3	2, 85	42	Vit.C 1 g.	++++	0 → 0
3) C ..	3 → 6	1,84 → 3,68	65	EQUANIL 3	++ → +++	0 → 0
4) L ..	6	4, 36	55	—————	++++	↔

MALADES	POSOLOGIE du D.P.P.		POIDS	MEDICATIONS ASSOCIEES	ACTION SUR LA TOUX	EVOLUTION DE L'EXPECTORATION
	Nbre de perles par jour	Equivalent Mg/Kg par jour				
5) SA .	6	3, 8	63	Vit.C 1 g. Aspirine 3g.	0	↔
5) S .. grippe A = 1/128 +++	5	3, 07	65	Tétracycline 1 g. SOLUPHILLINE	++++	↘
7) V ..	4	2, 38	67	HEPATROL	++	↔
3) VI .	6	3, 48	69	—————	+++	↔
2) A ..	4	2, 62	61	—————	++	0 → 0
5) PA . Laryngite + trachéo bronchite	6	4, 36	55	—————	++++	0 → 0
1) C ..	2	3, 2	25	—————	++++	0 → 0
2) G ..	4	2, 64	60,5	Tétracycline 1 g.	++	0 → 0
3) BA . virose pulmonaire	4	2, 75	58	Tétracycline 1 g.	0	↗
4) PC .	4	2, 75	58	—————	++	↗
5) D ..	5	2, 77	72	—————	+++	0 → 0
6) DU . virose sur DDB	5	2, 81	69	Tétracycline 1 g. ULTRALEVURE	++++	↘ 0
<u>PLEURESIES</u>						
1) LO . sérofibrineuse - Lympho 95 %	4	2, 72	59	Tétracycline 1 g.	+++	↘
2) Ch . tuberculeuse	4	2, 38	67	Syncortyl	++++	0 → 0
3) B .. éosinophile APC 1/64 +	4	2, 34	64	Tétracycline 1 g. Pénicil. 1M.	+++ → ++++	0 → 0
4) Bi.. purulente. - éthylrique	6	4, 13	58	Pénicilline Sultirène Strychnine Syncortyl	+++	↔
5) G .. chronique + IVD	4	2, 22	72	Tonicar - diaques	+	↔
<u>BRONCHECTASIES</u>						
1) G .. + sténose bron- chique	5	3, 5	57	Sultirène aérosols	++	↘ 0
2) S .. poussées bronchi- tiques + emphysème	6	3, 33	72	—————	++++	↘ 0
3) D .. diskinésie bron- chique	6	3, 63	66	—————	+++	↔
4) M .. poussée bronchi- tique	3	2	60	Tétracycline 1 g. Sultirène 1 g.	++	↔
<u>TUBERCULOSES</u>						
<u>I TERTIAIRES RECENTES</u>						
1) A .. Ulcérocaséuse bilatérale	3 - 4 - 6	2, 14 2, 85 4, 28	56	antibio- thérapie hépatothé- rapie	+++	↘

MALADES	POSOLOGIE du D.P.P.		POIDS	MEDICATIONS ASSOCIEES	ACTION SUR LA TOUX	EVOLUTION de L'EXPECTORAT
	Nbre de perles par jour	Equivalent Mg/Kg par jour				
2) R .. bronchopneumonie tuberculeuse	2	1, 27	63	Strepto - Terramycine Butazolidine Rimifon Solucamphre Atropine	++	
3) Z .. Infiltrat gauche BK +	3	1, 97	61	antibio- thérapie	0	
4) T .. Infiltrat LSD	4	2, 34	64	antibio- thérapie	++++	
5) P .. Lésion ulcérée LSD	4	3, 72	43	antibiothér.	++++	0 → 0
6) C .. hémoptisie	4	2, 35	68	antibiothér.	++	0 → 0
<u>II TUBERCULOSES ANCIENNES</u>						
1) S .. tub. scléreuse des 2 sommets	4	2, 35	68	antibiothér.	++++	
2) Y .. tub. scléreuse	4	2, 22	72	antibiothér.	++	0 → 0
3) R .. tub. ancienne + IVD	4	2, 25	71	antibiothér.	0	
4) B .. tub. ancienne + candidose	6	3, 60	66,5	antibiothér. Nystatine	+	
5) P .. excavée + cirrhose	4	2, 53	63	Kamycine Trécator	+++	0 → 0
<u>ASTHMES</u>						
1) L .. asthme simple	6	3, 58	67	Tétracyne 1 g. Cortancyl 50 mg. Biolactyl Eupnophile	++	0 → 0
2) H .. + bronchite poussière + plume +	6 + 1 suppo	4, 6	60	Sultirène	++ ++++	
3) B .. A. asthme grave	4	2, 16	74	Cortancyl antibiothér.	++	
<u>CANCER</u>						
B .. épithélioma bron- chique	6	4, 13	58	—————	0	
<u>CARDIAQUES</u>						
1) O .. I.V.O.	4	2, 35	68	—————	0	0 ↔ 0
2) SA . Pleurésie cardiaque	4	2, 22	72	Tonicar- diaques	+	
3) K .. Péricardite aigue	6	3, 96	61	Tétracyne 1 g.	+ → +++	

1° ANALYSE DES RÉSULTATS GLOBAUX :

Sans nous préoccuper, ni de la posologie appliquée, ni de la nature de l'affection ayant nécessité l'usage du D.P.P.P., sur 60 cas, nous avons constaté :

Résultats excellents	18 cas.
Résultats bons	15 cas.
Résultats moyens	14 cas.
Résultats médiocres	3 cas.
Résultats nuls	10 cas.

Ce qui correspond statistiquement à une action considérée comme satisfaisante, groupant les résultats moyens, bons et excellents, dans 47 cas sur 60, soit 78,3 % des cas.

Pour Brandschwede, le pourcentage de bons résultats, classés en suppression complète de la toux et nette amélioration se monte à 83 %. En chiffre absolu, Brandschwede obtient 89 bons résultats sur 107 cas.

Dannenberg usant de la même classification que Brandschwede rapporte des effets encore meilleurs avec 95 % de bons résultats, soit dans l'absolu, sur 135 malades, 129 arrêts complets de la toux ou améliorations notables.

Nos résultats, bien que satisfaisants dans l'ensemble, apparaissent moins optimistes que ceux des auteurs Allemands, qui ont poursuivi leur étude sur une échelle plus importante tant par le nombre de malades traités que par la durée de l'expérimentation.

Il semble qu'un tel désaccord soit lié à une appréciation différente de la valeur des effets de la thérapeutique antitussive. Nous nous sommes montrés, en effet, très exigeants dans l'appréciation et la cotation des résultats. De plus, il faut considérer le détail des expérimentations pour analyser complètement les causes de semblables divergences. L'étude de Dannenberg, par exemple, s'est appuyée essentiellement sur des tuberculeux tertiaires excavés, en traitement sanatorial, chez lesquels l'amélioration des lésions, sous l'effet du traitement antibiotique peut déjà, à elle seule, expliquer en partie la sédation de la toux. Notre propre expérimentation, au contraire, s'est efforcée d'atteindre le plus large éventail possible d'affections tussigènes, pour juger, comme nous l'avons dit, de l'efficacité du D.P.P.P. dans la plus large mesure. Il va sans dire que nous nous sommes ainsi attaqués à des toux irréductibles qui viennent grever notre statistique.

Nous nous sommes également efforcé d'analyser les modalités d'action du D.P.P.P., afin d'éliminer les résultats que l'on ne pouvait raisonnablement pas lui attribuer.

Souvent le D.P.P.P. a entraîné une sédation des phénomènes tussigènes dans des délais rapides et ce sont là des résultats ne posant aucun problème. Mais dans certains cas, l'amélioration fut progressive, et l'on peut alors discuter l'origine de cette amélioration : ou bien sensibilisation progressive de l'individu à la médication (cas traduisant la nécessité d'une imprégnation médicamenteuse), ou bien sédation de la toux liée à celle du processus pathologique qui la cause sous l'influence du traitement étiologique qu'on lui applique, ou bien encore, fait le plus probable action synergique des deux médications, le traitement étiologique favorisant l'action de l'antitussif. Nous avons retenu 5 cas correspondants à ce mode d'action, parmi lesquels nous avons choisi l'observation de G... 20 ans, hospitalisé le 23-2-61 pour une trachéo-bronchite trainante, avec toux fréquente, ramenant une expectoration muco-purulente. L'état général est déficient, la température à 37,8°, l'examen clinique négatif. Radiologiquement, on décele une opacité de la base droite, paracardique, que le profil situe dans le segment antérieur du lobe inférieur. Le malade reçoit à partir du 2^e jour 5 perles de D.P.P.P. par jour, soit 200 mg per os pro-die et 1 g de Tétracycline. Le 3^e jour, l'action du D.P.P.P. est pratiquement nulle, ou du moins médiocre, puis à partir du 5^e jour, la toux diminue progressivement pour n'être plus que très rare au 9^e jour et disparaître complètement le 11^e. En même temps la température se normalise autour de 37°. L'expectoration devient muqueuse, l'état général du malade s'améliore autorisant la sortie au 15^e jour.

Dans certains cas, il fut procédé au cours de l'expérimentation, à une interruption dans le traitement. Cette interruption a confirmé l'influence de la médication par la réapparition de la toux, moins intense toutefois qu'à l'origine, toux qui cédait à nouveau à la reprise du traitement.

Ainsi pouvons-nous citer, à ce propos, l'observation de R... 21 ans, hospitalisé le 4-4-61. Ce malade, depuis le 1^{er} avril présente un état grippal avec température à 38°, toux rebelle, douloureuse, expectoration muqueuse abondante, algies thoraciques, céphalées, asthénie. La vitesse de sédimentation est à 96/110. L'auscultation localise l'affection au poumon gauche et la radiographie montre l'existence d'une condensation à limites floues du segment postéro-externe du lobe inférieur. La sérologie virale est positive pour le virus A. P. C. (1/16 + + + +, 1/32 + + + +, 1/64 + + + +, 1/128 + +, 1/256 +) et pour le virus grippal type B (1/16 + + + +, 1/32 + + + +, 1/64 + + + +, 1/128 + + +, 1/256 + + +).

Le 2^e jour, sont administrés quotidiennement, 1,50 g de Tétracycline, et 4 perles, soit 160 mg de D.P.P.P. D'emblée l'effet thérapeutique est bon et le malade se sent très soulagé. Nous cotons cette action du D.P.P.P. à ++++. Le 6^e jour, nous arrêtons l'administration du D.P.P.P., en poursuivant la tétracycline selon la même posologie. La toux reprend fréquente, mais toutefois moins intense et moins douloureuse qu'à l'entrée. Devant un tel résultat, nous donnons à nouveau 4 perles par jour de D.P.P.P., l'effet est encore excellent, le malade ne toussant alors pratiquement plus.

Restent les cas pour lesquels le D.P.P.P. fut parfaitement inactif : Ils furent peu nombreux (16 %). Les échecs de la médication antitussive à leur propos, peuvent s'expliquer facilement. Nous les avons observé en effet dans les cas où en général aucun antitussif n'est actif, cas de la toux des cardiaques, de celle des néoplasmes bronchiques évolués, des toux chroniques dites d'irritation, sans substratum anatomique décelable, pour ces dernières, paradoxalement, nous avons obtenu quelques fois des résultats très brillants, ce qui semble prouver l'importance des facteurs psychogènes et névrotiques, dans l'entretien de tels phénomènes, plus que l'efficacité de la médication.

Enfin, nous avons noté quelques échecs vis à vis de toux habituellement curables, relevant d'affection diverses : Trachéo-bronchites, pneumopathie aiguë, pleurésie. Le pourcentage de ces cas est faible, inférieur à 5 %.

Cette première analyse des résultats obtenus avec le D.P.P.P. est nettement encourageante et souligne la valeur de cet antitussif. Mais, afin d'en préciser les indications, il convient de nous pencher maintenant sur l'incidence de l'étiologie des affections tussigènes sur l'efficacité de la médication.

2^e ANALYSE DES RÉSULTATS EN FONCTION DE L'ÉTIOLOGIE :

Nous envisagerons successivement les différentes toux que nous avons soumis au D.P.P.P.

a) *Les toux d'irritation :*

Si nous nous référons au premier chapitre de ce travail, concernant la physiopathologie de la toux, nous constatons, que le plus souvent, elle relève d'une irritation trachéobronchique. Nous avons classé seulement dans cette rubrique « Toux d'irritation », celles qui apparaissent uniquement liées à une irritation tabagique et celles, dites « nerveuses », dans la genèse desquelles, le facteur psychogène reste variable.

Sur les toux tabagiques, l'action se montre médiocre dans l'ensemble. La cause irritative persiste, et l'élévation du seuil tus-

sigène n'est pas suffisante pour supprimer la toux. .

Dans les toux à participation névrotique importante, les résultats se montrent inconstants, dans un certain nombre de cas très restreints, excellente efficacité du D.P.P.P., mais le plus souvent efficacité pratiquement nulle.

Enfin pour un malade l'activité se révéla satisfaisante, mais progressive.

A ce propos, nous rapporterons l'observation de B..., 20 ans, hospitalisé à l'hôpital Desgenettes pour appréciation de l'aptitude. A l'entrée, il présente une dyspnée permanente aggravée par l'effort, accompagnée d'une toux grasse, fréquente, ramenant une expectoration muqueuse assez abondante. Cet état aurait débuté 2 ans auparavant sans qu'il ait jamais éprouvé le besoin de consulter. Dans ses antécédents, on relève, une bronchopneumonie à l'âge de 2 ans, et l'existence d'une vie familiale désorganisée par la séparation déjà ancienne des parents.

A l'examen, on ne décèle aucune anomalie bronchopulmonaire, tant sur le plan clinique que radiologique. Un test à l'acétylcholine ne caractérise aucune sensibilisation bronchique particulière. Le bilan cardiovasculaire est normal, en particulier, en ce qui concerne l'électrocardiogramme, malgré des antécédents nombreux de ce côté. Au point de vue psychiatrique, le terrain névrotique est certain.

Tout est donc en faveur d'une toux à participation psychogène importante, pour laquelle on institue un traitement par 6 perles, soit 240 mg de D.P.P.P. par jour.

Le premier jour, l'action du médicament reste médiocre, voire nulle. Le 2^e jour, le résultat se montre plus encourageant. Enfin, le 5^e jour, la toux disparaît complètement.

Parallèlement, l'expectoration a légèrement diminuée, mais la dyspnée sine materia reste inchangée. Le malade sort le 8^e jour, sans que l'arrêt du D.P.P.P. entraîne une reprise de la toux.

Le caractère progressif de cette amélioration peut conduire à penser qu'elle n'est que partiellement liée à l'action du D.P.P.P., malgré les précautions prises pour rendre aussi neutre que possible son administration. Car il faut tenir compte du facteur psychique, le malade s'étant imaginé qu'il était en sa faveur que sa toux disparut, une telle sédation authentifiant, selon lui, les manifestations de son affection.

b) *Toux des bronchopneumopathies virales et bactériennes :*

Les pneumopathies et les trachéobronchites aiguës virales et bactériennes, constituent le groupe le plus important des affections tussigènes que nous avons soumises au D.P.P.P.

Nous avons chaque fois chercher à caractériser l'origine des manifestations cliniques et radiologiques, par des recherches sérologiques et bactériologiques. Dans 20 % des cas, la nature virale des affections s'est trouvée confirmée par des résultats positifs. Quant aux autres, nous avons pu admettre à leur origine un processus infectieux bactérien, sauf en ce qui concerne quelques malades, pour lesquels des examens totalement négatifs, font soulever l'hypothèse de groupes viraux rares, ou inhabituels.

L'analyse de ces cas s'est particulièrement montrée suggestive de la valeur antitussive du D.P.P.P., puisque nous avons noté 88 % de bons résultats.

— *Pneumopathies atypiques virales confirmées* :

Dans ce groupe les résultats se sont révélés excellents.

Comme le souligne l'observation de P..., 22 ans, hospitalisé le 24 mars pour opacité triangulaire parahilaire gauche. A l'entrée, la température est à 38°, l'état général est médiocre, le malade présente une toux fréquente, mais ne crache pas. Le début des troubles remonterait à deux semaines. La sérologie virale est revenue positive au virus grippal type B (1/16 ++++, 1/32 +++++, 1/64 +++++ 1/128 ++). Dès le deuxième jour, le malade est traité par Tétracycline 1 g, et 4 perles, soit 160 mg de D.P.P.P. par jour. L'action est d'emblée excellente. Le malade ne présente plus que de rares accès de toux, le matin au réveil. Au 12^e jour, il ne tousse absolument plus. On arrête l'administration du D.P.P.P., cependant, la toux ne reprend pas et l'image radiologique a disparu.

— *Pneumopathies virales probables* :

Dans l'ensemble également, l'action du D.P.P. s'est montrée très satisfaisante sur les manifestations tussigènes.

L'observation de S..., est particulièrement significative à cet égard.

S..., 32 ans, présentant depuis l'âge de 14 ans des bronchites à répétition est hospitalisé le 7 mars 1961 pour une pneumopathie aiguë s'accompagnant d'une toux quinteuse, très importante, ne ramenant pas d'expectoration. Radiologiquement, il existe dans les deux champs pulmonaires un semis macronodulaire diffus. Le D.P.P.P. amène une sédation complète de la toux en 4 jours, tandis que l'image radiologique disparaît assez rapidement par la suite.

— *Trachéobronchites* :

Quant aux trachéobronchites que nous avons rencontré, dont la plupart reconnaissent une origine virale confirmée par le labo-

ratoire, elles ont bénéficié tout particulièrement du traitement par le D.P.P.P. Celui-ci en effet a amené une sédation de la toux dans 13 cas sur 15, soit près de 90 % de résultats satisfaisants.

L'observation de S... D..., hospitalisé le 1^{er} mars 1961 nous en fournit un excellent exemple.

A l'entrée, il présente une toux fréquente douloureuse et accuse des algies rétrosternales suivant le trajet de la trachée. Il est de plus dyspnéique et discrètement cyanosé. La température est à 38°2. Les signes cliniques et l'absence de signe radiologique conduisent au diagnostic de trachéobronchite. La sérologie, pratiquée, précise son étiologie, le virus grippal type A.

Le malade est traité par Tétracycline 1 g, Théophylline (en suppositoires et aérosols) et 5 perles soit 200 mg de D.P.P.P. pro die. Dès les premiers jours, la toux disparaît presque complètement. L'expectoration diminue franchement et devient muqueuse. La température se stabilise autour de 37°. La dyspnée et la cyanose s'amendent progressivement. Au 12^e jour, arrêt du traitement, sans reprise de la toux. Mais le malade reste très asthénique.

De tels résultats sont particulièrement encourageants, en effet, il est connu que les toux dues à ce type de bronchopneumopathies se montrent souvent rebelles à la plupart des médications antitussives.

b) *Les toux des dilatations des bronches :*

La toux des broncheectasies que nous avons eu à traiter étaient liées à des broncheectasies secondaires à des affections anciennes stabilisées, tuberculeuses ou infectieuses variées, ou secondaires à des interventions chirurgicales. Le D.P.P.P. dans de tels cas nous a donné 75 % de bons résultats.

Ces résultats ont été obtenus, dans deux cas, en association avec une thérapeutique anti-infectieuse (sulfamides, tétracycline), et pour tous les autres avec le D.P.P.P. seul.

Ainsi en fut-il de M..., sujet de 22 ans, porteur d'une dilatation des bronches découvertes en 1958. A l'entrée, on est frappé par son mauvais état général (60 kg pour 1,80 m. Subfébrile, il présente une toux importante, fréquente, aggravée par le décubitus, empêchant le sommeil. L'expectoration cependant est de moyenne abondance. De plus, il se plaint d'une dyspnée d'effort notable. A la scopie, on note la présence d'images aérolaires de la base droite évoquant une dilatation des bronches qu'avait confirmé le lipiodol.

Le malade est alors traité par tétracycline 1 g, sulfamide retard 1 g, D.P.P.P. 3 perles, soit 120 mg.

Il se montre d'emblée très amélioré. La température se normalise, la toux disparaît presque complètement, tandis que revient le sommeil. Son état général reprend parallèlement dans des délais rapides.

c) *Les toux des tuberculoses :*

Nous n'avons soumis au traitement, que des toux liées à des tuberculoses tertiaires. Nous n'avons pas eu, en effet, l'occasion de l'essayer au cours de manifestations tussigènes accompagnant des adénopathies hilaires ou des perforations ganglionnaires. Nous n'avons pas eu, non plus, de confirmation bronchoscopique d'atteintes spécifiques de la bronche éventuelle.

Quoiqu'il en soit, dans la moitié des cas, nous nous sommes adressés à des tuberculoses tertiaires anciennes, fibreuses, pour lesquelles la toux était une manifestation de longue date. Pour l'autre moitié, il s'agissait de tuberculoses tertiaires récentes. Un certain nombre de nos malades présentait des cavités volumineuses avec une expectoration abondante (100 à 300 cc/jour en moyenne).

Pour les toux des tuberculoses anciennes, nous avons obtenu seulement 4 bons résultats sur 6 cas, soit un pourcentage assez faible de 66 % d'effet satisfaisant. Il pourrait s'expliquer par l'ancienneté de l'installation de la toux, et surtout, par l'existence de lésions bronchiques spécifiques ou non.

Pour les toux des tuberculoses tertiaires récentes, nous avons obtenu par contre 83 % de bons résultats. Dès le premier jour l'action s'est montrée bonne, voire excellente, ce qui élimine un rôle important de l'antibiothérapie dans cette amélioration. A cette occasion, nous rappellerons les résultats de Dannenberg, qui sur 90 cas de tuberculoses pulmonaires obtient 88 améliorations nettes ou suppression complète de la toux ; ils recourent les nôtres. Dans tous les cas, nous avons poursuivi une thérapeutique antibiotique ou chimiothérapique parallèlement à l'administration du D.P.P.P.

Dans un seul cas, nous avons constaté une sorte d'épuisement de l'effet du D.P.P.P. Dannenberg ne mentionne aucun cas comparable. Aussi, nous paraît-il intéressant de le rapporter.

Il s'agit de A..., 58 ans, hospitalisé pour une tuberculose ulcéro-caséeuse grave bilatérale, et porteur par ailleurs d'une cirrhose éthylique. Il reçoit, outre un traitement antibiotique antituberculeux, une thérapeutique à visée hépatique et du D.P.P.P. à la dose de 3 perles par jour.

D'emblée, la toux, considérable à l'entrée, se montre très diminuée, puis progressivement au cours des deux semaines suivantes elle redevient pénible, gênant le malade. La posologie du D.P.P.P. est alors portée à 4, puis à 6 perles par jour soit 160, puis

240 mg/jour, ce qui amène la toux à céder de nouveau presque complètement. Au bout de 2 mois, on décide l'arrêt du D.P.P.P. Il est suivi d'une reprise de la toux, mais très diminuée et ne gênant plus le malade. Parallèlement, l'état pulmonaire s'était nettement amélioré.

d) *Les toux des asthmes avec trachéobronchite spasmodique.*

Sur les manifestations tussigènes accompagnant l'asthme les résultats que nous avons obtenu sont décevants. Dans un cas, nous avons obtenu un bon résultat, mais il se manifesta progressivement, et il semble qu'ici, outre l'effet thérapeutique, on puisse retenir également une origine « corticale » de l'amélioration, en se rappelant, que toute médication, quelle qu'elle soit, donne généralement 25 % de bons résultats sur les manifestations asthmatiques, même s'il s'agit de placebos.

e) *Les toux des cancers du poumon :*

Nous n'avons opposé le D.P.P.P. qu'à une seule toux de cancer bronchique, encore en était-il arrivé, à la phase terminale et tous les antitussifs classiques avaient-ils en vain été épuisés. Il s'agissait de P..., malade de 71 ans, porteur d'un épithélioma bronchique gauche à marche lente. Sa toux rebelle, ne fut pas calmée par 6 perles par jour de D.P.P.P. Ce résultat négatif ne doit toutefois pas influencer sur la valeur à accorder à la médication eu égard au cas considéré et au peu d'effet habituel des antitussifs sur les toux d'origine néoplasique.

f) *Les toux des pleurésies :*

En ce qui concerne les toux d'origine pleurale, une seule fois nous n'obtinrent qu'un résultat médiocre. Dans tous les autres cas, l'action antitussive du D.P.P.P. se révéla très satisfaisante. Nous nous sommes adressés à des pleurésies d'origines diverses, puisque nous avons retenu une observation de pleurésie purulente, 2 de pleurésies tuberculeuses, une de pleurésie virale, enfin une de pleurésie chronique séro-fibrineuse d'origine cardiaque, qui représente l'échec partiel dont nous venons de parler.

Dannenbergh fait état, pour sa part, de 24 cas de pleurésies purulentes, pour lesquelles il a obtenu 22 bons résultats.

g) *Les toux cardiaques :*

Pour les toux d'origine cardiaque, les résultats se sont révélés médiocres ou nuls, ce à quoi l'on pouvait s'attendre, le meilleur et le seul antitussif dans ce cas, étant le traitement tonicardiaque.

L'observation de Madame S... Marie, hospitalisée pour pleurésie séro-fibrineuse rebelle illustre bien ce fait. Cette malade tousse, d'une toux sèche, pénible, quinteuse, assez fréquente, ne rame-

nant qu'une expectoration muqueuse minime. Avant tout traitement étiologique, elle reçoit 4 perles, soit 160 mg/jour de D.P.P.P. L'effet de la médication est médiocre, sa toux n'est que très légèrement diminuée dans le nombre et l'intensité des accès. Le bilan clinique affirme rapidement l'origine cardiaque de cette pleurésie. Un traitement toni-cardiaque principalement digitalique est institué, qui entraîne une amélioration, aussi bien de la toux, qui disparaît, que de l'épanchement qui se tarit.

h) Les toux complexes :

Il est enfin à noter, qu'un certain nombre de nos malades présentaient des toux d'étiologie complexe, intriquant des affections pulmonaires bronchiques et pleurales. Dans ces cas (6 en tout), l'action du D.P.P.P. se montra également bonne. Une seule fois au cours d'une association mycose pulmonaire et tuberculose, le résultat fut médiocre.

Voici une observation assez significative de tel cas complexe.

Il s'agit de D..., 21 ans, porteur d'une broncheectasie connue de longue date. Au cours d'un mouvement fébrile, on a dépisté chez lui une image radiologique anormale, au niveau de la base gauche, motivant son hospitalisation. Il s'avère qu'il s'agit d'une corticopleurite d'origine virale. L'expectoration muco-purulente assez importante ; est liée à une surinfection des lésions bronchiques à l'occasion du processus viral. Le malade est soumis au traitement par Tétracycline 1 g et D.P.P.P. 5 perles par jour, soit 200 mg. L'action antitussive est excellente d'emblée. La température, par ailleurs, se stabilise à 37°, tandis que l'expectoration diminue d'une façon importante. Le traitement antitussif est suspendu au 5^e jour. Le toux ne reprend pas.

Ainsi, en récapitulant les résultats obtenus, nous constatons que le D.P.P.P. a amené une sédation satisfaisante de la toux, selon les critères que nous avons précédemment donnés :

— Au cours des toux d'irritation dans 3 cas sur 7, soit dans 42 % des cas.

— Au cours des bronchopneumopathies virales et bactériennes aiguës dans 24 sur 28 soit dans 85 % des cas.

— Au cours des dilatations des bronches dans 3 sur 4 cas soit dans 75 % des cas.

— Au cours des toux de la tuberculose tertiaire dans 8 cas sur 11, soit dans 72 % des cas (les toux des tuberculoses récentes ayant été influencées dans tous les cas).

— Au cours des toux des asthmes ou des trachéobronchites spasmodiques, dans un cas sur 3, soit dans 33 % des cas.

— Au cours des toux du cancer bronchopulmonaire, en aucun cas.

— Au cours des pleurésies dans 4 cas sur 5 soit dans 80 % des cas.

— Au cours des toux d'origine cardiaque, en aucun cas.

Ces résultats permettent de dégager les meilleures indications de la médication.

Mais à côté de cette étude de l'efficacité du D.P.P.P. sur les manifestations tussigènes, nous avons cherché à dégager l'influence qu'il pouvait avoir sur l'expectoration.

3° ACTION DU D.P.P.P. SUR L'EXPECTORATION.

Avant toute médication, les malades que nous avons eu à traiter, se partageaient, en ce qui concerne l'expectoration en trois groupes :

Celui des malades, dont l'expectoration était abondante, supérieure à 40 cc par jour au nombre de 7.

Celui des malades dont l'expectoration était moyenne, comprise entre 15 et 40 cc par jour au nombre de 28.

Celui des malades, dont l'expectoration était minime, (inférieure à 15 cc par jour) ou nulle au nombre de 25.

L'expectoration lorsqu'elle existait était le plus souvent muco-purulente.

Dans les deux premiers groupes rassemblant les 35 malades présentant une expectoration notable et soumis au traitement par le D.P.P.P., on pu constater 20 fois une diminution nette du volume quotidien des crachats, soit dans 57 % des cas. 4 fois, cette diminution succéda à une augmentation transitoire de la bronchorée.

15 fois, donc dans 43 % des cas, l'expectoration ne fut pas modifiée. Il est à noter que chez les 7 malades du premier groupe crachant plus de 75 cc par jour, le traitement par le D.P.P. n'eut aucune influence sur l'expectoration qui deux fois augmenta d'une façon transitoire, pour revenir ensuite à son taux antérieur.

Il faut souligner, que nous n'avons observé que deux fois une diminution de l'expectoration lors d'un traitement au seul D.P.P.P. : une fois au cours d'une pneumopathie virale, l'autre chez un bronchitique chronique avec emphysème. (Il ne fut observé, chez ce dernier, aucun signe d'obstruction bronchique concomittant).

Dans tous les autres cas, la normalisation parallèle de la courbe thermique, et la transformation progressive de l'aspect des crachats, qui, de muco-purulent devenait muqueux, permettent d'attribuer la chute de l'expectoration au traitement anti-infectieux associé plutôt qu'à une action sensible du D.P.P.P. sur la broncho-sécrétion et la broncho-motricité.

Quant à la viscosité des crachats nous ne l'avons trouvée modifiée que 4 fois : trois fois dans le sens d'une fluidification, une fois dans celui d'un épaissement. Il ne semble pas possible de tenir compte de ces derniers faits pour attribuer au D.P.P.P. un effet notable sur la sécrétion bronchique.

De même, en ce qui concerne la broncho-motricité, pour les 7 malades présentant une expectoration abondante qui resta inchangée pendant toute la durée de notre observation, nous n'avons constaté aucun signe permettant d'évoquer une obstruction bronchique, ou traduisant une rétention sous l'influence du D.P.P.P.

Ainsi, sommes-nous amenés à conclure à l'absence d'effet clinique sensible du D.P.P.P. sur les fonctions sécrétoires et motrices bronchiques, ce que rejoint d'une part, les conclusions de Dannenberg chez l'homme, d'autre part les résultats de l'étude pharmacologique expérimentale.

4° ACTION DU D.P.P.P. SUR LE TONUS RESPIRATOIRE.

Nous n'avons jamais pu constater cliniquement d'action dépressive respiratoire du D.P.P.P., même aux doses les plus élevées que nous ayons pratiquées. Comme nous l'avons noté précédemment, nous avons voulu confirmer cette impression de façon objective, en recherchant les modifications spirographiques éventuelles lors du traitement au D.P.P.P. Les explorations fonctionnelles respiratoires que nous avons fait pratiquer avant et pendant l'administration de la médication, se sont toujours montrées en tous points superposables chez les malades comme chez les quelques sujets sains qui ce sont aimablement prêtés à l'expérience.

Dannenberg et Brandschwede insistent également sur ce fait : le D.P.P.P. n'entraîne aux doses thérapeutiques aucune dépression respiratoire décelable, même aux mesures spirométriques les plus précises.

5° RECHERCHE DES EFFETS PARASITES SECONDAIRES ÉVENTUELS DU D.P.P.P.

Une telle recherche est indispensable à l'appréciation en clinique de la valeur d'une médication.

Pour le D.P.P.P., nous l'avons fait porter, comme nous l'indiquions précédemment sur les modifications de la pression artérielle, du rythme cardiaque et des courbes, thermiques et pondérales, sur les manifestations psychiques et digestives éventuelles, enfin sur les réactions sanguines, hépatiques et rénales possibles.

a) *Action sur la tension artérielle :*

Prise régulièrement avant tout traitement, puis chaque jour à la même heure et dans les mêmes conditions de base, la pression artérielle, sous l'influence du D.P.P.P. s'est montrée :

— *Invariable* chez 13 malades, soit dans 21,7 % des cas.

— *Augmentée* de 1 à 2 cm de mercure, aussi bien pour la maxima que pour la minima chez 7 malades, soit dans 11,4 % des cas.

— *Diminuée* de 1 à 3 cm de mercure chez 40 malades, soit dans 66,7 % des cas.

Nous avons donc observé dans un peu plus des deux tiers des cas une hypotension chez les malades traités au D.P.P.P. Cette hypotension ne peut être attribuée que pour une faible part à l'affection ayant motivée l'hospitalisation, puisqu'elle s'instaurait généralement peu après l'administration du D.P.P.P., en tout cas nettement après le début de la maladie et qu'elle ne cédait qu'à l'arrêt de l'antitussif, ou lors des traitements prolongés, après un assez long délai d'imprégnation. L'alitement, qui n'était pas constant chez nos malades, ne semble pas non plus, devoir être rendu responsable de cette modification tensionnelle.

Il faut donc admettre, ce qui d'ailleurs s'accorde avec les résultats de l'expérimentation pharmacologique chez l'animal, que le D.P.P.P. est discrètement hypotenseur.

Nous n'avons enregistré, en effet, que des chutes tensionnelles de 1 à 2 cm de mercure portant sur les deux chiffres de la tension artérielle. Cette hypotension, lors des traitements au D.P.P.P. de courte durée, s'est poursuivie pendant toute la période de l'administration médicamenteuse, pour céder le lendemain de son arrêt. Lors des traitements plus prolongés, nous avons assisté, après une phase d'hypotension initiale de quelques jours, à un retour progressif de la tension artérielle à sa valeur initiale.

Trois de nos observations sont significatives à cet égard.

S... D..., hospitalisé pour trachéo-bronchite virale présente avant l'instauration du traitement au D.P.P.P., une tension artérielle à 14/8. Dès le premier jour de l'administration médicamenteuse, elle tombe à 12,5/6, pour atteindre le troisième jour 12/6, ce n'est que le 9^e jour qu'elle remonte à 13/7, pour se fixer à partir du 11^e jour à 14,5/7, alors que le traitement est resté inchangé.

La tension artérielle de R... s'élevait également à son entrée à 14/8. Soumis au D.P.P.P., il l'a voit tomber dès le deuxième jour du traitement à 12/8, chiffres qui se maintiennent jusqu'au 6^e jour marqué par l'arrêt de l'antitussif. Dès lors la tension artérielle remonte immédiatement à 14/7, mais dès la reprise du D.P.P.P., elle retombe à 12,5/6,5. Par la suite, la réascension tensionnelle est lente et n'atteint la normale, 14/8 qu'au 20^e jour.

Enfin, S... J..., 66 ans, emphysémateux, traité pour une poussée bronchitique est hypertendu chronique à 22/14. Dès le premier jour de l'administration du D.P.P.P., sa tension baisse à 16/9, ce

qui entraîne chez lui, non seulement une sédation totale de la toux, mais encore une sensation de bien-être notable. Malheureusement, l'effet hypotenseur ne se maintient pas. Le 5^e jour déjà, la tension remonte à 17/10 et le 12^e jour, elle est revenue aux chiffres initiaux.

A l'opposé, nous l'avons vu, nous avons observé dans un petit nombre de cas une discrète élévation tensionnelle de 1 à 2 cm de mercure portant sur les deux chiffres maxima et minima. Ce phénomène ne semble pas imputable au traitement par le D.P.P.P. En effet, il ne s'est jamais manifesté avant le 5^e ou le 8^e jour du traitement et s'est poursuivi après son arrêt. Nous penserions volontiers qu'il s'est agit, dans tous ces cas qui relevaient d'une atteinte broncho-pneumopathique virale (4 fois) ou bactérienne (3 fois), non d'une minime poussée hypertensive, mais bien d'un retour de la tension artérielle à la normale après une légère chute tensionnelle induite par le malade lui-même, lors de la phase aiguë initiale.

Ainsi, les résultats de notre étude clinique confirment l'action hypotensive du D.P.P.P., action qui n'est que transitoire et reste limitée en amplitude. Cet effet, ne semble donc pas devoir restreindre les indications thérapeutiques du produit.

b) *Action sur la fonction cardiaque :*

La prise quotidienne du pouls de nos malades ne nous a jamais montré de modifications sensibles du rythme cardiaque sous l'influence du traitement au D.P.P.P. Nous avons fait pratiquer dans quelques cas, des tracés électrocardiographiques avant et pendant l'administration de la médication sans observer, non plus, la moindre altération des complexes, imputable au produit.

c) *Action sur la courbe thermique :*

Les modifications des courbes thermiques que nous avons pu constater étaient sans rapport avec un effet du D.P.P.P., elles ne faisaient que subir l'action de la thérapeutique étiologique ou l'évolution normale de l'affection en cause.

d) *Action sur la courbe pondérale :*

Lors du traitement prolongé par le D.P.P.P., nous n'avons jamais d'incidence de celui-ci sur la courbe pondérale, ni directement, ni indirectement par le jeu d'une anorexie induite.

e) *Action centrale :*

Au cours de colloques quotidiens avec les malades que nous avions soumis au traitement par le D.P.P.P., nous avons constaté chez quelques-uns, des modifications de leur thymie qui ont attiré notre attention. Leur évolution s'étant calquée sur celle de l'administration du médicament, nous pensons qu'elles lui sont imputables.

Nous les avons observées chez 6 malades soit dans 10 % des cas.

4 fois nous avons eu affaire à des manifestations de types dépressifs : ces malades après quelques jours de traitement par le D.P.P.P., se montraient tristes et sans ressort, cela sans que l'affection tussigène puisse expliquer semblable comportement.

Ainsi, L..., 20 ans, hospitalisé pour trachéo-bronchite virale au 10^e jour de traitement se plaint d'hypersomnies et exprime des idées dépressives multiples surtout d'autodépréciation. Il reçoit alors 6 perles de D.P.P.P. et 1 g de vitamine C par jour. La suppression du D.P.P.P. est suivie d'une rapide disparition de ses manifestations.

De même, R..., 25 ans traité pour trachéo-bronchite, au 6^e jour, du traitement par le D.P.P.P., 6 perles associées à la vitamine C, 1 g accuse une anorexie et une dépression intenses, qui cèdent presque immédiatement à l'arrêt du D.P.P.P.

A l'opposé, 2 fois nous avons observé chez des malades traités par le D.P.P.P. pour toux d'irritation, un état d'excitation avec insomnie notable, qui céda dès l'arrêt de la médication.

Il faut souligner, que les 4 malades ayant présenté un petit épisode dépressif fugace étaient de constitution psychasthénique, et d'une fragilité certaine, et que les deux états d'excitation sont survenus chez des sujets habituellement très dysneurotoniques.

Le terrain semble donc avoir joué un rôle important dans l'apparition de ces manifestations. Il faut aussi, à ce propos, tenir compte de la situation du centre de la toux au sein de la formation réticulée.

L'aspect contradictoire des phénomènes que nous venons de rapporter est à mettre au compte du phénomène général d'amphotonie médicamenteuse.

Quoi qu'il en soit, il n'y a pas lieu, en dehors des cas où existe un facteur psychique préexistant, de tenir compte de cette action du D.P.P.P. sur la thymie.

f) Action sur le tractus digestif :

Il y a lieu de souligner l'absence d'effet du D.P.P.P. sur le transit intestinal, ce qui l'oppose à bien des antitussifs phénanthréniques.

Par ailleurs, nous n'avons jamais relevé de réaction d'intolérance de type anorexique ou nauséeux, d'origine digestive.

g) Accoutumance :

Aucune accoutumance au D.P.P.P. n'a pu être mise en évidence. Brandschwede, dont l'expérience s'étale respectivement sur 1 et 3 ans insistent particulièrement sur ce fait qui oppose encore le produit aux opiacés, au moins à certain d'entre eux.

h) *Toxicité* :

Aucun des bilans biologiques sanguins, hépatiques et rénaux, que nous avons effectués avant et après traitement au D.P.P.P., ne nous ont permis de déceler une éventuelle toxicité de celui-ci. Le D.P.P.P., administré pendant une moyenne de 15 jours aux doses thérapeutiques, nous semble absolument atoxique.

6° APPRÉCIATION DES RÉSULTATS.

Des résultats de notre étude clinique sur le traitement de la toux par le D.P.P.P., nous pouvons déduire un certain nombre de conséquences concernant la posologie, ses indications et ses contre-indications éventuelles.

a) *La posologie* :

Dans l'ensemble, les posologies que nous avons appliquées ont varié de 3 à 6 perles par jour, ce qui correspond à des doses de 120 à 240 mg de D.P.P.P., soit 2 à 4 mg par kg de poids environ.

Si nous mettons en parallèle les posologies appliquées et les résultats obtenus, nous constatons que les doses de D.P.P.P. variant entre 1,5 et 2,3 mg par kg de poids et par jour, ont amené pour la toux :

25 % de très bons résultats.

12 % de résultats moyens.

63 % de résultats nuls.

Des doses comprises entre 2,4 et 3,2 mg par kg et par jour, nous ont apporté :

54 % de très bons résultats.

29 % de résultats moyens.

17 % de résultats nuls.

Des doses allant de 3,3 à 3,8 mg par kg et par jour, ont déterminé :

81 % de très bons résultats.

11 % de résultats moyens.

8 % de résultats nuls.

Les doses, enfin, allant de 3,9 à 4,3 mg par kg et par jour ont conduit à :

62 % de très bons résultats.

16 % de résultats moyens.

22 % de résultats nuls.

Ainsi, pour un homme idéal de 60 kg :

3 perles par jour amènent 37 % de résultats notables

4 perles	—	83 %	—
----------	---	------	---

5 perles	—	92 %	—
----------	---	------	---

6 perles	—	78 %	—
----------	---	------	---

La posologie optima est alors facile à déduire. Elle paraît donc être de l'ordre de 5 perles par jour en moyenne, ce qui correspond en général à des doses de 3,3 à 3,8 mg par kg de poids et par jour, soit en moyenne 3,5 mg par kg de poids et par jour. Il est cependant évident que la posologie du D.P.P.P. sera adaptée, comme celle de toute médication, à chaque malade et que des doses de 3 à 6 perles par jour nous semble les plus adéquates. En cas d'échec, il ne nous paraît pas utile, comme nous le montre nos résultats, de donner plus de 6 perles par jour.

Dans la plupart des cas, les malades manifestent une légère sensation de bien-être sous l'influence du traitement. Lors d'une expérience personnelle, Brandschwede qui absorba 10 perles de D.P.P.P. en une seule fois, vient confirmer un tel fait. Il a bien aussi éprouvé une sensation agréable de respiration plus ample et plus facile.

Cette sensation, ainsi que la diminution des accès de toux, débute en moyenne 15 à 30 minutes après l'absorption du D.P.P.P. et dure en moyenne de 4 à 6 heures.

b) *Indications du D.P.P.P. :*

Elle se dégage de ce que nous avons précédemment noté. Le D.P.P.P. paraît spécialement actif sur les toux survenant au cours :

— Des tuberculoses tertiaires récentes, ce que confirme Dannenberg et Brandschwede.

— Des bronchopneumopathies aiguës, et surtout des pneumopathies virales (85 % de bons résultats).

— Des pleurésies.

— Des bronchectasies enfin quoiqu'à un moindre degré.

Par contre, le D.P.P.P. n'a que peu ou pas d'effet sur les toux « d'irritation », les toux asthmatiques, les toux cardiaques et les toux néoplasiques.

c) *Contre-indications :*

Nous n'avons pu établir aucune contre-indication, aucune intolérance spéciale à l'égard du D.P.P.P. L'existence d'antécédents psychiques ne constituent qu'une contre-indication relative, les troubles engendrés dans ce cas par le D.P.P.P. étant le plus souvent discrets et réversibles dès l'arrêt du traitement.

CONCLUSIONS :

Le D.P.P.P. apparaît donc comme un antitussif de valeur. Son efficacité indéniable sur la toux s'associe en effet à une absence de réaction satellite gênante, tant dans les sphères respiratoires qu'extra-respiratoires, ce qui pratiquement exclut les contre-indications.

CONCLUSIONS

Un rappel schématique de la physiologie et de la physiopathologie de la toux, nous a permis de dégager un certain nombre de notions essentielles.

— La toux est un acte réflexe qui offre deux points d'impact à l'action de la médication symptomatique que constitue l'antitussif : récepteurs et voies afférentes du réflexe d'une part, centres de la toux d'autre part.

— La proximité et l'étroite connection des centres de la toux et des centres respiratoires expliquent la dépression induite sur ces derniers par nombre d'antitussifs, rendant leur usage dangereux dans bien des cas.

— La synergie existant entre la toux elle-même et les réactions bronchiques et sécrétoires qui l'accompagnent ne doit pas être négligée, car elle conditionne l'aboutissement de la toux à son but physiologique.

— Les toux pathologiques peuvent ainsi se diviser :

1° En toux à calmer par une thérapeutique symptomatique.

2° En toux à assister et à respecter de façon plus ou moins complète, soit que la médication antitussive apparaisse d'emblée vouée à l'échec par l'étiologie même de la toux considérée, soit que cette étiologie conduise à considérer la toux comme l'élément salvateur du malade, et la seule sédation de son facteur spasmodique comme éventuellement utile.

Ces faits soulignent la nécessité d'une analyse et d'une classification des antitussifs, tenant compte, non seulement de leur action dépressive sur la toux, mais aussi de leurs propriétés concernant l'activité des centres respiratoires, la broncho-motricité, la broncho-sécrétion et la fonction cardiovasculaire.

Ce travail a tenté d'effectuer une telle classification en rassemblant les résultats épars dans la littérature concernant ces propriétés souvent négligées bien à tort.

Cette classification doit permettre dans la pratique un choix plus sélectif dans l'indication des antitussifs dont l'usage n'est pas indifféremment interchangeable.

Ainsi, avons-nous pu orienter l'étude d'un nouvel antitussif, le *Diphényl-1-N-Piperidino-2-Propane-1-ol* (D.P.P.P.).

L'analyse de son activité pharmacologique souligne chez lui 4 propriétés essentielles :

— Une activité dépressive sur le réflexe tussigène analogue à celle de la codéine, par action à la fois centrale et périphérique au niveau des récepteurs.

L'absence d'effet broncho-moteur et broncho-sécrétoire notable.

— L'absence d'effet dépresseur cardiovasculaire durable.

Notre étude clinique portant sur 60 malades atteints d'affections tussigènes variées a confirmé dans une large mesure les résultats de cette analyse pharmacologique ; puisque de façon globale, nous avons obtenu 78,3 % de résultats satisfaisants.

L'absence d'effet dépresseur respiratoire a été confirmée cliniquement en s'appuyant sur les données de l'exploration fonctionnelle respiratoire.

De même, nous avons pu retrouver l'absence de réactions parasites, tant dans la sphère bronchique que cardiovasculaire.

L'analyse statistique nous a conduit à admettre :

1° Une dose thérapeutique optima de 3,5 mg par kg de poids corporel.

2° Et des indications optima, concernant les toux induites par les bronchopneumopathies aiguës bactériennes, ou virales non suppurées, par les tuberculoses pulmonaires, récentes et par les atteintes pleurales essentielles.

3° L'absence de toxicité apparente, tant cliniquement que biologiquement.

COMPTE TENU DE CES RESULTATS ON EST CONDUIT A RESERVER UNE PLACE DE CHOIX AU D.P.P.P. DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE ANTITUSSIF.

Vu, *Le Doyen* :
H. HERMANN.

Le Président de Thèse :
Professeur J. BRUN.

Vu et permis d'imprimer Lyon, le 28 octobre 1961.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. AMEUILLE P. — Injection transpariétale de lipiodol dans une cavité tuberculeuse. Production sous écran du phénomène de l'embolie bronchique. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924, 791-793.
2. AMEUILLE P. — Toux et réflexes respiratoires décapités. *Presse Médicale*, 24-12-1941, N° 111-112, pp. 1381-1385.
3. AMEUILLE P., LEMOINE J.-M. — Etude de la pathologie bronchique. *Liv. Luso. Espana*, édit, Lisbonne, 1948.
4. AMEUILLE P., TOURNEAUD J. — Les zones tussigènes supra-glottiques. *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 février 1924.
5. BALLENGER S.-S. — A study of ciliary activity in the respiratory tracts of animal. *Ann. Otol. Rhinol. and Laryngol.*, 1949, 58, pp. 351-369.
6. BALLENGER S.-S. — Production of negative pressures by respiratory cilia. *Ann. Otol. Rhinol. and Laryngol.*, 1950, 59, pp. 694-698.
7. BALLON H.-C. — Physiological mechanism of expectoration. *Améri. Rev. Tubercul.*, 1939, 40, pp. 1-8.
8. BANYAI A.-L. — Modern concept of management of cough. *Marquette. Med. Rev.*, 1945, 11, pp. 1-13.
9. BANYAI A.-L. — Fifteen years experience with carbon dioxide in the management of cough. *Dis. of Throat*, 1947, 13, pp. 1-19.
10. BANYAI A.-L. — Tratamiento moderno de la tos. *Hoja. Tiscol.*, 1947, 7, pp. 1959-1970.
11. BANYAI A.-L. — Management of cough in daily practice. *J. Am. Med. Assoc.*, 1952, 148, pp. 501-504.
12. BANYAI A.-L. — Polybechia. *Minnesota. Med.*, sept. 1959, 42, pp. 1279-1281.
13. BANYAI A.-L. — Cough and its management on elderly patients. *Geriatrics*, octob. 1959, 14, pp. 621-630.
14. BANYAI A.-L. — Mechanism of cough and its control. — *G.P.*, mars 1960, 21, pp. 83-95.
15. BASABE H. — Valeur séméiologique et mécanisme de la toux. *Semaine Méd.*, 18 nov. 1943, 46, pp. 1163-1167.

16. BAUDINE A. — Effet du diterbutyl naphthalène sulfonate de sodium sur la sécrétion bronchique du lapin. *Thérapie*, 1959, 14, pp. 1039-1043.
17. BERGMANN M., STOLZER H. — Klinische Erfahrungen mit « Narkotin » als hustenstillendes Mittel. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1956, 9, pp. 232-233.
18. BEZANÇON F. — Précis de pathologie médicale. Maladies de l'appareil respiratoire. Masson, édit., Paris, 1942.
19. BICKERMAN H.-A., BARACH A.-L. — The experimental production of cough in human subjects induced by citric acid aerosols. *Amer J. Med. Scien.*, 1954, 118, pp. 156-163.
20. BIDWELL S.-M.-R., BOYD E.-M. — The effect of diphenhydramine upon the output and composition of respiratory tracts fluid. *Rev. Canad. de Biol.*, 1952, 11, pp. 54-55.
21. BLECHER O. — Advances on cough therapie. *Med. Mschr.*, sept. 1960, 14, pp. 597-598.
22. BOISSIER J.-R. — Etude expérimentale des antitussifs. 6^e Congrès International de Thérapeutique. Strasbourg. 1, 2 et 3 octobre 1959, pp. 145-165.
23. BOISSIER J.-R. — Les antitussifs. Méthodes d'étude. Résultats obtenus. *Produits Pharmaceutiques*, décemb. 1956, Vol. 11, N° 12, pp. 866-879, janv. 1957, Vol. 12, N° 1, pp. 33-37.
24. BOISSIER J. R., PAGNY J. — Action expérimentale comparée de trois antitussifs dérivés du phényl-amino-propane. *Thérapie*, 1960, Vol. 15, N° 1, pp. 93-96.
25. BOISSIER J.-R., PAGNY J. — Action antitussive de quelques phénothiazines. *Thérapie*, 1960, 15, pp. 97-102.
26. BORISON H.-L. — Electrical stimulation of the neural mechanism regulating spasmodic respiratory acts in the cat. *Amer J. Physiology*, 1948, 154, pp. 55-62.
27. BOURGEOIS P. — La toux. Maladies de l'appareil respiratoire. *Collection médico-chirurgicale*, Flammarion, pp. 269-274.
28. BOYD E.-M. — Expectorants and respiratory tracts fluid. *Pharmacol. Rev.*, 1954, 6, pp. 521-542.
29. BOYD E.-M. — Cough medication and antihistaminic drugs. *Canad. Med. Assoc. J.*, 1952, 67, pp. 289-292.
30. BOYD E.-M., MILLAR I.-E. — The lack of effect of codéine phosphate and dihydrocodéinone bitartrate upon the volume output, specific gravity, relative viscosity and chlorid content of respiratory tract fluid. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1943, 79, pp. 346-353.
31. BOYD E.-M., RONAN A. — The excretion of respiratory tract fluid. *Amer. J. Physiology*, 1942, 135, pp. 383-386.

32. BRANDSCHWEDE S. — Traitement de la toux irritative par le Tussukal. (Über die Behandlung des Reizhustens mit Tussukal). *Med. Klin.*, 27 nov. 1959, Vol. 54, N° 48, pp. 2185-2186.
33. BRUN J., KALB J.-C., GARDÈRE J. — Le syndrome de bronchoplégie œdémateuse chez les insuffisants respiratoires chroniques. *Revue Lyonnaise de Médecine*, 1960, Vol. 9, N° 7, pp. 379-390.
34. BRUN J., POZZETTO H. — L'emphysème pulmonaire et ses facteurs aggravant d'origine diaphragmatique. *Journal français de médecine et de chirurgie*, 1958, Vol. 12, N° 6, pp. 655-665.
35. BRUN J., POZZETTO H. — L'emphysème pulmonaire progressif et ses facteurs diaphragmatiques. *Revue Lyonnaise de Médecine*, Vol. 7, N° 10, 1958, pp. 633-646.
36. BRUN J., PERRIN-FAYOLLE M. — Insuffisance diaphragmatique et insuffisance respiratoire chronique. *Revue du Praticien*, Vol. 9, N° 2, 1959, pp. 177-122.
37. BUCHER K. — Pathophysiology et pharmacology of cough. *Pharmacological Reviews*, 1958, 10, pp. 43-58.
38. BUCHER K. — Reflektorisch Beemenflossbarkeit der Lungenatmung. *Springer Wien.*, 1952.
39. BUCHER K. — Tessalon, ein hustenstillendes Mittel von neuratingen Wirkungmechanismus. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1956, 86, pp. 94-96.
40. BUCHER K., JACOT C. — Zum Mechanismus des Hustens. *Helvet. Physiolog. Acta*, 1951, 9, pp. 454-462.
41. BUELL M., COPELAND J.-E., BOYD E.-M. — On the mechanism of antitussive action of amidone. *Fed. Proc.*, 1948, 7, pp. 208-210.
42. CAHEN R. — Etude de l'action antitussive de la morpholinyl-éthyl-morphine. 6^e Congrès International de Thérapeutique. Strasbourg. *Les antitussifs*, 1, 2, et 3 octobre 1959, pp. 189-192.
43. CASS L.-C., FREDERIK W.-S. — Comparative clinical effectiveness of cough medication. *Amer Pract. and digest of treatment*, 1951, 2, pp. 844-851.
44. CASS L.-C., FREDERIK W.-S., ANDOSCA J.-B. — Quantitative comparison of dextromorphan hydrobromide and codéine. *Amer J. Med. Scien.*, 1954, 227, pp. 291-296.
45. CATTEANO A.-D. — Experience with tessalon in peroral endoscopy. *Minerva Anesth.*, sept. 1959, 25, pp. 373-375.
46. CELICE J. — Les médications actuelles de la toux. *Revue du Praticien*, 21 décemb. 1959, Vol. 9, N° 33, pp. 3577-3583.
47. CHABRIER P., GUIDICELLI R., THUILLIER J. — Etude chimique, pharmacologique et clinique d'un nouveau sédatif de la toux, la morpholinyléthyl-morphine. *Annales pharmaceutiques françaises*, janv. 1950, 8, pp. 261-266.

48. CHAKRAVARTY N.-K., MATALLANA A., JENSEN R., BORISON H.-L. — Central effects of antitussive drugs on cough and respiration. *J. Pharmacol.*, 1956, 117, pp. 127-135.
49. CHARLIER R., WANDERMISSEN L. — Etude du bronchospasme. *Arch. Int. Physiol.*, 1954, 62, pp. 433-438.
50. Mc CLELLAN W. — Antitussive effects of Trimepazine, (Temaril) in children. *Ohio. Med. J.*, octob. 1960, 56 pp. 1358-1359.
51. CLERF L.-H. — La toux en tant que symptôme. *Med. Clin. North. Amer.*, nov. 1947, Vol. 31, N° 6, pp. 1393-1399.
52. COMROE J.-H., FORESTIER R.-E. et Coll. — Le pöumon, physiologie clinique et exploration fonctionnelle, 1958, 22, pp. 708-713.
53. CURRENS J.-H., WHITE P.-D. — Cough as a symptom of cardiovascular diseases. *Ann. Inter. Med.*, 1956, 30, pp. 528-543.
54. DANNENBERG H. — Rapport sur l'expérimentation du Tussukal. Erahrungsbericht über Tussukal). *Die Medizinische*, 1959, 40, pp. 1878-1879.
55. DAWES G.-S., COMROE J.-H. — Chemoreflexes from the heart and lungs. *Physiol. Review*, 1954, 34, pp. 167-201.
56. DECOURT J., PARROT J.-L. — Les bases physiologiques et physiopathologique de la médication antihistaminique. *Rapport du 26^e Congrès de Médecine*. Paris, 16, 18 octobre 1947.
57. DELORE P., COUDERT J., DUMONT M. — Recherche sur la médication expectorante. *Lyon Méd.*, 1939, 163, pp. 395-398.
58. DEPOORTER H. — Essais cliniques d'un nouveau sédatif de la toux l'U.C.B.-2543. *Bruxelles Médical.*, 1954, 10, pp. 422-428.
59. DOMENJOZ R. — Zur Auswertung hustenstillender Arzneimittel. *Arch. Exp. Pathol. Pharma.*, 1952, 215, pp. 19-24.
60. DOMENJOZ R. — Considérations générales sur les mécanismes de la toux. 6^e *Congrès International de Thérapeutique*. Strasbourg, 1, 2 et 3 octobre 1959. *Les antitussifs*, pp. 113-119.
61. DRINKER C.-K. — The fonctions of the nerves in lungs and thoracic wall. *Amer. Rew. Tuber.*, 1948, 58, pp. 1-14.
62. DUBOUCHET N., LEBRIGAND J. — La toux. Anesthésie et réanimation. *Col. Méd. Chir.*, Flammarion, pp. 48-51 et 700.
63. ECKENHOFF J.-E., HELRICHS M., ROLPH D. — The effects of promethazine upon respiration and circulation of man. *Anesthesiology*, 1957, Vol. 5, N° 18, pp. 703-710.
64. ENDERS A., SCHMIDT L. — Die reflektorische Tätigkeit des Hustens und Atemzentrums unter Einfluss von Papaverin-hydrochlorid. *Arch. Inter. Pharmacodyn.*, 1958, 118, pp. 446-450.
65. ERNST A.-M. — Pharmakologische Untersuchungen und Wertbestimmung von Hustenstillenden Mitteln. *Arch. Inter. Pharmacodyn.*, 1938, 58, pp. 363-369.

66. FENICHEL O. — Psychopathologie de la toux. *Psychosom. Med.* avril 1943, 5, pp. 181-184.
67. FERNAND-GRÉGOIRE, THIBAUDEAU Y., COMEAU M. — The treatment of cough by a non narcotic antitussive (Benzononatine). *The Canadian Medical Association Journal*, août 1958, 77, pp. 180-184.
68. FRIEBEL M. — Relation entre propriétés antitussives et autres effets centraux. 6^e Congrès International de Thérapeutique. Strasbourg. *Les antitussifs*, 1, 2 et 3 octobre 1959, pp. 185-188.
69. FRIEBEL M., REICHLE C., GRAEVENITZ A. — Zur Hemmung des Hustenreflexes durch Zentral angreifende Arzneimittel. *Arch. Exper. Path. Pharmac.*, 1955, 224, pp. 384-400.
70. FROMHERZ K. — Pharmacological effects of 3-hydroxy-N-méthylmorphinan. *Arch. Inter. Pharmacody.*, 1951, Vol. 85, N° 34, pp. 317-398.
71. GHALI, DOS J. — Contribution à la physiologie et à la thérapeutique de hypersécrétion bronchique. Le coefficient neurosécrétoire de l'expectoration. *Rev. de Med.*, 1943, 60, pp. 47-80.
72. GHISLERI E. — On the case of new antitussive drug. *Minerva Med.*, 15 sept. 1960, 51, pp. 3102-3103.
73. GOODMAN L.-S., GILMAN J. — The pharmacological basis of therapeutics. *Codeïne, héroïne, morphine in cough*, pp. 220-238. *Physiologie, types of expectorants*, pp. 814-821. The Mc Millan, Co, édit. New-York, 1955.
74. GORDONOFF T. — Physiologie et pharmacologie de l'expectoration. *Ann. et Bull. Soc. Roy. de Scien. Med et Nat. de Bruxelles*, 1937, 7-8, pp. 173-191.
75. GORDONOFF T. — Expectorants et antitussiques. 6^e Congrès International de Thérapeutique, Strasbourg. *Les antitussifs*, 1, 2 et 3 octobre 1959, pp. 121-138.
76. GORDONOFF T. — Les nouveaux médicaments de la toux. *Méd. et Hygiène*, 30 mars 1960, 459, pp. 225-226.
77. GOSSWALD R. — 1-Phényl-1-(0-Chlorophényl)-3-Diméthyl-amino-propanol (1) ein neuer Hustenhemender Stoff. *Arzn. Forsch.* 1958, 8, pp. 550, 553.
78. GRAHAM H. — Cough suppressants. *Practitioner*, sept. 1959, 183, pp. 344-350.
79. GRAVENSTEIN J.-S., DEVLOO R.-A., BEECHER H.-K. — Effects of antitussive agents on experimental and pathological cough in man. *J. Appl. Physiol.*, 1954, 7, pp. 119-139.
80. GREISHMER E.-M. — The mechanism of cough, a review. *J. Amer. Med. Wom. Ass.*, décemb. 1960, 15, pp. 1165-1168.
81. GRIGNON J.-L., AUBERTIN D. — La toux et son traitement symptomatique. Essais du butyl-naphtalène-sulfonate de sodium. *Semaine des Hôpitaux*, 1953, 60, pp. 2999-3005.

82. GROS A., LEBON F. — Action de la morphine et de la chlorpromazine sur la toux expérimentale provoquée chez le chien par excitation faradique, sous bronchoscopie, de l'éperon trachéal. *Société Française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie*. Séance du 19 nov. 1958.
83. GROS A., LEBON F., GAZALIS J.-B. — Etude expérimentale chez le chien chloralosé de l'action antitussive d'un antihistaminique de synthèse, le 3277 R.P. 6^e *Congrès International de Thérapeutique*, Strasbourg. *Les antitussifs*, 1, 2 et 3 octobre 1959, pp. 201-204.
84. GROS A., LIARRAS M.-C., LAMBERT R. — Technique de la toux expérimentale chez le chien par excitation faradique de la plèvre viscérale. *C.R. Soc. Bio. Paris*, 1936, 1940, 1956, 150.
85. GUNN J.-A. — The actions of expectorants. *British Med. J.*, 1927, 2, pp. 972-975.
86. GUTEKUNST J.-A. — Zur Charakterisierung der Hustenstärke durch den Pleuraldruck. — *Helv. Physio. Acta*, 1955, 13, pp. 295-299.
87. HAIZMANN R. — Chronic irritative cough, its signifiçance and therapy. *Med. Welt.*, février 1960, 9, pp. 486-494.
88. HAMILTON W.-F., WOODBURY R.-A., HARPER H.-T. — Arterial cerebro-spinal and veinous pressures in man during cough and strain. *Amer J. Physiol.*, 1944, 141, pp. 42-50.
89. HARRIS D.-T. — Drugs affecting the bronchiolar lumen. *Experimental physiology*. Third édit., 1941, pp. 275-276.
90. HAZARD J., BOISSIER J.-R. — Pharmacologie. Antitussifs. *Gazette Médicale de France*, 1960, Vol. 6, N^o 1, pp. 1351-1353.
91. HERZOG H. — Erschaffung und expiratorische invagination des Membranosenteil der intrathorakalen Luttröhre, etc... *Scheiww Med. Wschr.*, 1954, 84, pp. 217-221.
92. HERZOG H. — Polyäthylenglycolderivate mit hustenstillender Wirkung, inslesinere Tessalon. *Scheiww Med. Wschr.*, 1956, 86 pp. 96-99.
93. HEYMEN R., MILLER M.-D. — Central autonomic regulation in health and disease, with special reference to the hypothalamus. Grune et Stutton, édit., 1942, pp. 201-222.
94. HILLIS B.-R., KELLY J.-C. — Effects of Hexamethonium on lobe-line stimulated coughing. *Glasg. Med. J.*, 1951, 32, pp. 72-76.
95. HOGLUND J., MICHAELSON M. — A method of determining the cough threshold with some preliminary experiments on the effects of iodéine. *Acta Physiol. Scandinavica*, 1950, 21, pp. 168-173.
96. HOWARD P., LEATHART G.-L., DORNHORST A.-C. SHARPEY-SCHAFER D. — The « Mess trick » and the « fainting lark », 1951, 2, pp. 382-386.
97. HUNTER R.-B. — Cough mixtures. *Pratictionner*, 1948, 161, pp. 449-453.

98. HYLAN J., BICKERMAN H.-A. — Etude sur l'évaluation des agents antitussifs, employant la toux indirecte expérimentalement sur des sujets humains. *Clin. Pharma. Thérap.*, 1960, Vol. 1, N° 1, pp. 180-192.
99. ING H.-R., DAWES G.-S., WADJA I. — Synthetics substitutives for atropine. *The journal of Pharmacology and experimental therapeutics*, 1945, 85, pp. 102-108.
100. JACKSON C. — Cough. *J. Amer. Med. Ass.*, 1922, 79, pp. 1399-1404.
101. JITSUKAWA S., KANO K., SUZUKI S., OKUNO S., IZUMI H. — Action pharmacologique d'amine dérivée de la phénothiazine sur les mouvements péristaltiques de l'intestin du lapin, in vivo. *C.R. Soc. Biologie*, 1957, Vol. 151, N° 1, pp. 67-71.
102. JIMENEZ-VARGAS J., MOURIZ A., SARRIA J. — Cough and bronchial constriction. *Rev. Es. Fisiol.*, 1960, 16, pp. 67-68.
103. KASE Y. — New methods of estimating cough depressing action. *Nippon Yakuruguku zassi*, 1953, 2, pp. 7-13.
104. KERR A., DERBES V.-S. — The syndrome of cough syncope. *Ann. Inter Med.*, 1953, 39, pp. 1240-1253.
105. KEOWN K.-K. — A method of removing tracheobronchial secretions by the production of effective coughing. *Anesth. Analg. Clevel.*, nov.-déc. 1960, 39, pp. 570-571.
106. KLASSEN K.-P., MORTON D.-R., CURTIS G.-M. — The clinical physiology of the human bronchi, the effect of vagus section on the cough reflex, bronchial caliber and clearance of bronchial secretions. *Surgery*, 1951, 29, pp. 483-490.
107. KLEIBER E.-E. — Long standing productive cough as chief clinical manifestation in mitral stenosis. *Ann. Inter. Med.*, 1941, 15, pp. 899-910.
108. KONZETT M., ROTHLIN E. — Zur Wirkung von Narkotin auf den Hustenreflexe und auf die bronchial Muskulatur. *Experientia*, 1954, 10, pp. 472-473.
109. KRAHL J., GORDONOFF T. — Über ein wirksames Prinzip aus *Drosera rotundifolia* und seine pharmakologische untersuchung. *Helv. Physiol. Acta*, 1955, 13, C. 17/C. 19.
110. KRAUSE D. — Pharmacologie of a (isopropyl) a (b-diméthyl-amino-propyl) phényl-acetonitril-citrat. *Arzn. Forsh.*, 1958, 8 pp. 553-554.
111. KROPFLI P. — Über das Verhalten einiger Atmungsgroessen beim Husten. *Helv. Physiol. Acta*, 1952, 10, pp. 62-67.
112. LABARRE J. — Antitussigènes. *Pharmacodynamie biochimique*. Masson édit., pp. 943-949.
113. LABARRE J., PLISNIER M. — Etude expérimentale à propos des propriétés antitussigènes du chlorhydrate de Narcotine. 6^e Congrès International de Thérapeutique, Strasbourg, 1, 2 et 3 octobre 1959. *Les antitussifs*, pp. 167-183.

114. LAGÈZE P., TOURAINE R., RIFFAT G. — Fracture de côte par la toux. *Lyon Médical*, 1953, 26, pp. 489-491.
115. LANDS A.-M., LORAIN-NASH V., HOOPER K.-Z. — The relation ship between chimical structure and spasmodic action of some news anticholinergic esters. *The Journal of Pharmacodynamie and experimental therapeutics*, 1946, 86, pp. 129-137.
116. LAPOUGE J. — Toux amygdalienne. *E.M.C.-O.R.L.* 20530. 6 G.
117. LARSELL O., BURGET G.-E. — The effects of mechanical and chemical stimulation of the tracheobronchial mucous membrane. *Amer. J. Physiol.*, 1924, 70, pp. 311-321.
118. LAURENT P., RODIER P. — La toux des opérés. *La gazette des hôpitaux*, 20 mai 1956, 14, pp. 1-4.
119. LAUSON H.-D., BLOOMFIELD R.-A., COUNNAND A. — The influence of respiration on the circulation in man. *Amer. J. Med.*, 1946, 1, pp. 315-336.
120. LEBEAU P., JANOT M.-N. — *Traité de pharmacie chimique*. Masson, édit., Paris, 1955-56.)
121. LEMARIEY J. — Toux laryngée. *E.M.C.-O.R.L.* 20635 9 d.
122. LESPAGNOL A. — Les succédanés synthétiques de l'opium. *Act. Pharmaco.*, 1949, 1, pp. 145-147.
123. LEVIS S., PREAT S., NOYERSONS F. — Evaluation of antitussive activity of some ester of phenyl cycloalkane carboxylic acids and study of different pharmacological properties of the most effective among them, the hydrochloride of diethyl aminoathoxy, éthyl 1-phenyl cyclopentane carboxylate. *Arch. Inter. Pharmacody.*, 1955, Vol. 53, N° 2-3, pp. 200-211.
124. LINDER E., STEIN L. — Dérivés du diphenyl-piperidino-propane. Nouvelle série d'antitussifs (Abkömmlinge des diphenyl-piperidino-propane ein neue Reihe hustenstillender Mittel). *Arzn. Forsch.*, février 1959, 9, pp. 94-99.
125. LOSSE F.-W. — Sédation de-la toux en pratique médicale. (Hustenstillung in der Praxis). *Der Landarzt*, 1960, Vol. 36, N° 32, pp. 1188-1190.
126. MAY A.-J., WIDDICOMBE J.-G. — Depression of the cough reflexe by pentobarbitone and some opium derivate. *Bristish J. Pharmacol.*, 1954, 9, pp. 335-340.
127. MERCIER F., LESOBRE R., ENSPERGER P., ROMAIN M. — Etude expérimentale et chimique d'une association antitussive et antispasmodique. 6^e Congrès International de Thérapeutique, Strasbourg, 1, 2 et 3 octobre 1959. *Les antitussifs*, pp. 197-200.
128. MERCIER F., MOUSSERON M., GAVEND M.-R., ETZENSPERGER P. — Recherche sur l'activité antitussive expérimentale dans la série des arylcyclohexane. 6^e Congrès International de Thérapeutique, Strasbourg, 1, 2 et 3 octobre 1959. *Les antitussifs*, pp. 193-196.

129. Mc INTOSH H.-D., ESTES E.-H., WARREN J.-V. — The mechanism of cough syncope. *Ann. Heart. J.*, 1956, 52, pp. 70-74.
130. MITCHELL J.-B. — Cough fracture *British Med. J.*, 1951, décembre, pp. 1492-1494.
131. MOHAMED EL HEDI BEN NEFISSA. — Exposé analytique des méthodes d'étude des sédatifs de la toux. *La toux acétylcholinique. Thèse Paris*, 1955.
132. MUELLER B. — Zein mechanismus des Hustens. *Hev. Physio. Acta*, 1954, 12, pp. 137-146.
133. MULLINOS M.-G. — Antitussive properties of morpholinethylmorphine (Pholcodine). *Toxicol. Appl. Pharma.*, nov., 1960, 2, pp. 635-640.
136. NOFERI G., DONATELLI H. — Recherche comparative sur les anti-histaminique de synthèse. *Rivista di clinica medica.*, 1949, 6, pp. 444-458.
137. PALEY P.-Y. — Qu'est-ce que la toux. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1954, 30, pp. 1648-1650.
138. PALEY P.-Y. — Toux ; E.M.C. ; Poumon ; Plèvre ; Médiastin, 6000 C 10, pp. 14.
139. PALEY P.-Y. — La sécrétion trachéobronchique et sa pathologie. *Thèse Paris*, 1946.
140. PALEY P.-Y. — Fractures de côte provoquées par la toux. *Sem. Méd.*, 1952, 19, pp. 402-406.
141. PERRY W.-F., BOYD E.-M. — A method for studying expectorants actions on animals by direct measurement of the output of respiratory tract fluid. *J. Pharmacol. and Exper. Thera.*, 1941, 73, pp. 65-77.
142. PETERS J.-T. — Tussive unconsciousness. *J. Louisiana Med. Soc.*, janv. 1961, 113, pp. 68-71.
143. PHILIPPOT E., DALLEMAGNE M.-J. — Essai de classification des anti-tussifs. 6^e Congrès International de Thérapeutique, Strasbourg, 1, 2 et 3 octobre 1959. *Les antitussifs*, pp. 139-143.
144. PIERI J., CASALONGA J. — Traitement des toux rebelles par le blocage nocacaïnique transbronchique du pneumogastrique et des plexus pulmonaire. 6^e Congrès International de Thérapeutique, Strasbourg, 1, 2 et 3 octobre 1959. *Les antitussifs*, pp. 209-212.
145. PLISNIER M. — Etude comparative de l'action des dérivés de l'opium et des diverses substances synthétiques à effet non morphinique sur le mécanisme de la toux, sur le bronchospasme et sur la sécrétion bronchique. *Thèse d'agrégation. Bruxelles* 1957, dans *Travaux de l'Institut de Thérapeutique*, 1956-57, 39, pp. 27-29.
146. PLISNIER M. — Etude comparative de l'action antitussigène des différents dérivés opiacés et synthétiques par rapport à celle du phosphate de codéine. *Thérapie*, 1954, 9, pp. 737-750.

147. RAJAGOPALAN V. — Antihistaminics in anesthesia. *Madras clinical Journal*, 1959, 26, pp. 1-2.
148. RIEDSTRA J.-W., DIRKEN M.-N.-J. — On properties respiratory reflexes. *Acta Physiol. Pharma. Neer.*, 1953, 3, pp. 19-26.
149. RIENZO S. DI. — Physiologie des Hustens. *Fort. Rongenst.*, 1953, 78, pp. 1-14.
150. RIMOLDI R. — The use of a-isopropyl a-b-dimethyl-amino-propyl-phenylacetone-trine-citrate as an antitussive drug. *G. Ital. Tuleria*, juillet-août, 1960, 14, pp. 243-245.
151. RIST E. — Les symptômes de la tuberculose pulmonaire et ses complications. Paris, 1949, Masson, édit.
152. ROSIERE C.E., WINDER C.-V., WAX J. — Comparative antitussive brossay of four morphine derivatives and methadone on terms of ammonia threshold. *J. Pharmacol.*, 1956, 116, pp. 196-316.
153. ROSS B.-B., GRAMIAK R., RAHN H. — Physical dynamics of cough mechanism. *J. Appl. Physiol.*, 1955, 8, pp. 264-268.
154. SCUDI J.-V., KIMURA E.-T., REINHARD J.-F. — Study of drug action on mammalian ciliated epithelium. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1951, 102, pp. 132-137.
155. SEBRUYN M. — L'histophysiologie et le traitement moderne de la toux. *Nouveautés médicales*, décembre 1955, Vol. 4, n° 12, pp. 563-566.
156. SHANE S.-J., KRZYSKI T.-K., COPP S.-E. — Clinical evaluation of a new antitussive agent (Benzononatine, Tessalon). *Canadian M.A.J.*, 15 septembre 1957, 77, pp. 600-602.
157. SHARPEY, SCHAFFER E.-P. — Effect of coughing in intrathoracic pressure, arterial pressure and peripheral blood flow. *J. Physiol.*, 1953, 122, pp 351-357.
158. SHARPEY, SCHAFFER E.-P. — The mechanism of syncope after coughing. *British Medical Journal*, 1953, 17 octobre, pp. 860-863.
159. SHOTT E. — Der Husten. *Jahreskurse Arztl Fortbild*, 1930, 21, pp. 29-47.
160. SHROEDER W. — Die Verwendung des vagusschlingenhundes für die Wertbestimmung hustenstillender Substanzen. *Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 1951, 212, pp. 433-439.
161. SILIMBANI A. — On experimental cough in animals and man. *Otorhinobaring*, 1960, 29, pp. 301-313.
162. SIR SYMONDS C.-H. — Cough headache, décembre 1956, Vol. 79, N° 4, pp. 557-568.
163. SNELL E.-S., ARMITAGE P. — Clinical comparison of diamorphine and pholcodine as cough suppressants by a new method of sequential analyses. *Lancet*, 1957, 272, pp. 860-862.

164. SOUZA DE F. — Problèmes psychosomatiques concernant l'appareil respiratoire. *Jor. Brasil. Psiquiat.*, 1949, 1, pp. 3-16.
165. STEFKO P.-L. — Experimental investigation of nine antitussive drugs. *J. Pharm. Scien.*, 1961, 50, pp. 221-225.
166. STEFKO P.-L., BENSON W.-M. — A method for evaluation of antitussive agent in the anesthetised dog. *J. Pharm. a Exper. Ther.*, 1953, 58, pp. 217-223.
167. STEVENSON J., WOLF E. — Situations vitales, émotions et mucus bronchique. *Psycho. Méd.*, juillet-août 1949, 11, pp. 223-227.
168. TIFFENEAU R. — Essais thérapeutiques des agents antitussifs principaux. *Thérapie*, 1960, 15, pp. 90-92.
169. TIFFENEAU R., TABARD J., BOUCHARDON H. — Influence des aérosols pharmacodynamiques broncho-moteur et vasomoteur sur la sécrétion bronchique. *Paris Méd.*, 1947, 37, pp. 341-345.
170. TIFFENEAU R., TABARD J., BOUCHARDON H. — La toux expérimentale, méthode de production, exposé analytique. *Thérapie.*, 1956, Vol. 11, N° 2, 265-299.
171. TONER J.-J., MACKO E. — Pharmacology studies on Bis (1-Carbo-b-diéthyl-amino-éthoxy)-1 - Phényl-cyclo-pentane-éthane-disulfonate. *J. Pharm. e Exp. Therap.*, 1952, 106, pp. 246-251.
172. TRENDLENBURG U. — Action de quelques médicaments de la toux, sur le seuil d'excitabilité tussigène. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1950, 21, pp. 174-186.
173. VALETTE J. — *Précis de pharmacodynamie*, pp. 155-169. Masson, édit., 1959.
174. VAN DONGEN K., LEUSINK H. — The action of opium alkaloids and expectorants on the ciliary movement in the air passages. *Arch. Inter Pharmacod.*, 1953, 93, pp. 261-276.
175. VASSELIN M. — Sédatifs de la toux. *La France Médicale*, mars 1960, 3, pp. 151-157.
176. VULPIAN E. — Sur la production de la toux par les excitations de la membrane muqueuse du larynx. *Arch. Physiol.*, 1882, 10, pp. 272-284.
177. WEBER H.-H. — Radiologische Exploration des Hustenaktes nach ergebnissen der berregungssgraphischen Röntgendiagnostick. Fortschritte auf dem Gebiete ronenkst., 1959, 90, pp. 275-290.
178. WEIDMANN H., BERDE B., BUCHER K. — Die Lage der vagalen Dehungsrezeptoren in der Lung. *Helv. Physiol. Acta*, 1953, 11, pp. 55, 63.
179. WEISSER K. — Zum mechanismus des Hustens. *Helv. Physiol. Acta*, 1949, 7, pp. 476-481.
180. WIDDICOMBE J.-G. — Rapidly adapting mechanoreceptor in the trachea of the cat. *J. Physiol.*, 1952, 118, pp. 46 P-47 P.
181. WIDICOMBE J.-G. — Receptors in the trachea and bronchi of cat. *J. Physiol.*, 1954, 123, pp. 71-104.

182. WILLIAM-SIMON. — A new non narcotic antitussive drug. (Benzononatine ou Tessalon). *Ann. of Allergy*, sept-octobre 1957, 15, pp. 521-525.
 183. WILSON G.-W. — Analyse d'un symptôme de conversion transitoire simulant la toux. *Inter J. Psychoanal.*, 1935, 16, pp. 123-125.
 184. WINTER C.-A., FLATAKER L. — Antitussive action of d-isomethadone on dogs. *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.*, 1952, 81, pp. 463-465.
 185. WINTER C.-A., FLATAKER L. — Antitussive compounds : Testing methods and results. *J. Pharmacol.*, 1954, 112, pp. 99-108.
 186. WLEESCHOUVER G.-R. — Contribution à l'étude pharmacologique et toxicologique du diterbutyl-naphtalène-sulfonate sodique. *Arch. Inter-Pharmacod. et Thér.*, 1954, 97, pp. 34-53.
 187. WOODS L.-A. — The pharmacology of nalorphine. *Pharma. Rew.*, 1956, 8, pp. 175-178.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION - HISTORIQUE	15
---------------------------------	----

PREMIERE PARTIE

ETUDE PHYSIOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA TOUX	17
---	----

A) La toux, phénomène physiologique	17
---	----

La toux psychogène	22
--------------------------	----

La toux locale	24
----------------------	----

Rôle de la toux	24
-----------------------	----

B) La toux pathologique	25
-------------------------------	----

DEUXIEME PARTIE

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE DES ANTITUSSIFS.	29
---	----

Classification de Boissier	30
----------------------------------	----

Classification de Gordonoff	30
-----------------------------------	----

A) Les antitussifs phénanthréniques naturels	33
--	----

B) Les antitussifs phénanthréniques synthétiques	35
--	----

C) Les antitussifs dérivés de l'isoquinoléine	37
---	----

D) Les antitussifs récents de formule chimique diverse	38
--	----

E) Les antitussifs anciens et les antihistaminiques	40
---	----

TROISIEME PARTIE

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE	45
A) Les méthodes générales de l'étude pharmacologique des antitussifs	46
1. Evolution de l'action antitussive	46
2. Etude du retentissement de la fonction respiratoire.	49
3. Etude du retentissement sur la broncho-motricité et la broncho-sécrétion	50
4. Etude du retentissement en dehors de la fonction respiratoire	51
B) Les résultats de l'étude pharmacologique du D.P.P.P. ...	52
I. Activité antitussive	52
II. Analyse et études des effets parasites du D.P.P.P...	53

QUATRIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE EXPERIMENTALE DU DIPHENYL- PIPERIDINO-PROPANOL (D.P.P.P.)	59
I. Principe généraux de notre étude clinique	60
II. Le matériel d'étude	62
III. Les résultats	63
CONCLUSIONS	83
BIBLIOGRAPHIE	85
